FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1977 N°33

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA RAGE EN FRANCE ET DES PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES POSES PAR LA VACCINATION ANTIRABIQUE

T H E S E

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 MARS 1977

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

HELENE METIN

NEE LE 26 MAI 1951

A DIJON (CÔTE D'OR)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1977 N°33

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA RAGE EN FRANCE ET DES PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES POSES PAR LA VACCINATION ANTIRABIQUE

T H E S E

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 MARS 1 9 7 7
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

HELENE METIN

NEE LE 26 MAI 1 9 5 1
A DIJON (CÔTE D'OR)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie -gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J.KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

.../...

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J. SALASC
J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : D. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

.../...

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénérologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur F. DESTAING

Membres : Monsieur le Professeur Agrégé M. GAUDET
Monsieur le Professeur Agrégé F. MARTIN
Monsieur le Professeur Agrégé A. KAZMIERCZAK
Monsieur le Docteur L. ANDRAL

A mes parents,

A mes frères Pierre-Henri et Jean-Daniel,

A mon parrain, à ma marraine,

A tous les miens,

avec toute mon affection.

A tous mes amis.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur F. DESTAING,

Il nous a fait le grand honneur de nous confier le sujet de cette thèse et d'en accepter la présidence.

Au cours des semestres passés dans son Service, il nous a prodigué un enseignement clair, précis et plein d'enthousiasme. Nous avons toujours admiré son sens clinique très profond et ses qualités humaines.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond attachement et de notre respectueuse gratitude.

A notre jury de thèse :

- Monsieur le Professeur Agrégé GAUDET,

Sa sollicitude à l'égard de ses élèves nous a toujours profondément touché.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et la sympathie qu'il a bien voulu nous manifester.

- Monsieur le Professeur Agrégé MARTIN,

Nous avons tout particulièrement apprécié la clarté et la richesse de son enseignement.

Nous le remercions respectueusement d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

- Monsieur le Professeur agrégé KAZMIERCZAK,

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour la grande courtoisie de son accueil.

- Monsieur le Docteur L. ANDRAL,
Vétérinaire, Directeur du Centre National d'Etudes sur la Rage,

Sa grande connaissance des problèmes posés par la Rage nous a aidé dans la réalisation de notre travail.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse estime.

A Monsieur le Docteur R. TRIAU,
Directeur Médical de l'Institut Mérieux,

Grâce à son concours, nous avons eu toutes les facilités pour mener à bien notre travail.

Nous le remercions de l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

Nous remercions :

- L'Institut Mérieux de Lyon et particulièrement le Docteur Vétérinaire SOULEBOT et le Docteur Vétérinaire BONNEAU pour le concours qu'ils ont bien voulu apporter à cette étude,

- Le Docteur Vétérinaire COLIN, directeur du Laboratoire Départemental des Services Vétérinaires qui nous a toujours accueilli avec gentillesse et bienveillance.

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

LA RAGE EN FRANCE :

- L'origine de l'enzootie
- L'évolution de la situation dans l'Est de la France
- Transmission de la Rage en France

LA LUTTE ANTIRABIQUE :

- Mesures prophylactiques de base
- Mesures prophylactiques d'appoint
- Conduite à tenir par les propriétaires d'animaux suspects de rage
- Prévention de la rage chez l'homme
    - A) Les bases du traitement antirabique
    - B) Conduite thérapeutique
    - C) Bilan d'activité du Centre antirabique de Dijon

LES VACCINS ANTIRABIQUES :

- Les différents vaccins antirabiques
    - A) Les vaccins à base de tissu nerveux d'animaux adultes
    - B) Les vaccins obtenus à partir de tissu nerveux d'animaux nouveau-nés
    - C) Les vaccins avianisés
    - D) Les vaccins de culture cellulaire

.../...

- Les vaccins antirabiques vivants et inactivés
- Le choix d'un vaccin antirabique

LA VACCINATION ANTIRABIQUE CHEZ L' HOMME APRES CONTAMINATION

- La vaccination après contamination avec le vaccin de l'Institut Pasteur
- La vaccination après contamination avec le vaccin de l'Institut Mérieux

ETUDE PERSONNELLE :

La Vaccination des personnes suspectes au Centre antirabique de Dijon (Etude personnelle)

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Depuis le mois de mars 1968, la rage animale qui avait disparu de nos régions depuis 1925, est revenue en France après avoir contaminé la Belgique, le Luxembourg, la Suisse. En 8 ans, elle a tué de nombreux animaux sauvages, surtout des renards, mais aussi des animaux domestiques notamment des chats, des chiens et des bovins.

L'existence même chez l'animal d'une infection transmissible à l'homme et qui entraine chez lui une maladie jusqu'ici mortelle a ravivé les problèmes de prophylaxie humaine de la rage.

Le plus grand progrès accompli au cours de ces dernières années dans la recherche sur l'immunisation antirabique est la mise au point d'un vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines. Le dilemme qui se posait encore en matière de vaccination entre les risques de la contamination et les risques de la vaccination a disparu.

Cependant on connait encore mal la pathogénie de l'infection rabique et dans le mécanisme de protection après exposition, il est encore difficile d'apprécier le rôle respectif de l'immunité humorale, de l'immunité cellulaire et de l'interferon.

Comment se réalise la défense contre l'infection rabique chez l'homme lorsqu'on lui injecte un vaccin ? C'est pour répondre à ces problèmes sur l'immunité dans la rage que le Professeur DESTAING nous a proposé d'entreprendre une étude portant sur 10 sujets en train de subir un traitement antirabique après morsure par un animal enragé.

.../...

Nous avons étudié les réponses immunologiques tant sur le plan humoral que cellulaire pendant une durée de trois mois.

HISTORIQUE (22)

L'historique de nos connaissances sur la rage remonte à la plus haute Antiquité mais entre véritablement dans sa phase moderne avec PASTEUR. Essayons de la retracer à grands traits pour mieux mesurer le chemin parcouru.

1- Dans l'Antiquité :

La rage est connue depuis la plus haute Antiquité, elle est mentionnée dans la Bible et elle est évoquée par les Egyptiens. Dans l'Iliade, Tencrus apostrophe Hector en l'appelant "chien enragé" ; c'est qu'en effet la rage canine a été connue bien avant la maladie humaine. Démocrite pense que les chiens enragés ont une inflammation des nerfs, Aristote rapporte que ces animaux deviennent furieux lorsqu'ils sont atteints de la maladie, et que tout animal mordu par eux devient enragé à son tour, "sauf l'homme", mais l'authenticité de cette citation est contestée. En revanche, Xenophon dans l'Anabase donne une bonne description de la rage canine.

2- Chez les Romains :

Cornelius Celse, médecin du siècle d'Auguste, Coelius Aurelianus et Galien se rapportent aux écrits d'Artémidor de Cidas et Aridréas de Carest et décrivent la maladie chez l'homme. Celse fait la relation entre le chien, l'homme et la morsure. Il recommande d'extraire le virus par succion ou par des ventouses et de cautériser la plaie. Quand la maladie est déclarée, il conseille de précipiter le malade dans une piscine d'eau froide et de l'y maintenir, puis de le porter dans un bain d'eau chaude. Plaute et Lucène mentionnent également la rage humaine.

.../...

3- Au Moyen-Age et durant la Renaissance :

Les écrits sur la rage se multiplient mais comportent, à côté d'observations fort précises, nombre de théories pathogéniques totalement erronées, une masse de remèdes et de conseils empiriques, bizarres, voire de pure superstition : claie de Saint-Hubert et pélerinage à la chapelle du même saint dans les Ardennes, thériaque aux excréments de chèvre bouillis dans du vinaigre, etc. Avicenne recommande la cantharide... Plusieurs auteurs, notamment Aétius, Sérapion, Razès, insistent sur l'interêt de laisser les plaies rabigènes ouvertes et de les cautériser. Fracastor conçoit que l'agent de la maladie est de nature vivante et l'appelle Semina, semence morbide. Le premier ouvrage valable est celui de Mead intitulé : Textamen de cane rabioso, Paris 1767.

4- Il faut attendre le dix-neuvième siècle et les précurseurs de Pasteur pour que les recherches, les observations, se dégagent peu à peu des préjugés et des données de valeur incontrôlée. En 1805, Pierre-Antoine Vermeulen soutient sa thèse à Paris, Essai sur la rage ou l'hydrophobie. Des expériences sur la virulence de la salive, du sang, du lait, sur le mode de transmission sont rapportées notamment par le comte de Salin, 1813, Magendie, 1821, Hertwig 1829, Breschet, Dupuytren, Magendie, 1840, Renault, 1852, Lafosse, 1861. Dans ses Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu à Paris, Trousseau fait de remarquables descriptions de tableaux cliniques d'enragés. Gros, en 1860, intitule sa thèse de médecine Considérations sur la rage, principalement au point de vue diagnostic. C'est avec Galtier, en 1879, que l'on a les premiers élements expérimentaux valables : étude de la rage du lapin, contagiosité de la salive d'un animal enragé, même après dilution, innocuité du sang, transmission par inoculation directe dans le nerf sciatique, ce qui implique la propagation du virus par voie nerveuse, essais d'immunisation de moutons et de chèvres par inoculation dans la veine jugulaire de salive de chien enragé.

.../...

5- Pasteur (40) dès 1881, avec ses collaborateurs Chamberland, Roux et Thuillier, montre la virulence constante du système nerveux des animaux rabiques, préconise l'inoculation du matériel suspect directement dans le cerveau pour transmettre la maladie à coup sûr et l'entretien du virus par passage intracérébral de lapin à lapin. Il réalise ainsi la première étude expérimentale complète de la rage, obtient l'immunisation du chien contre l'infection rabique et aboutit à la vaccination de l'homme après contamination, pratiquée pour la première fois le 6 juillet 1885 chez le jeune Meister. Signalons que dans une carte adressée à Bouley, président de la Commission d'Etude de la Rage, Pasteur demandait le 30 juin 1885 :

"Réunion de la Commission demain mercredi à 5 h1/2, rue d'Ulm, 45, communication importante" signé L.Pasteur. Au verso, toujours écrit de la main de Pasteur, il y a cette mention : "Mon cher Président, vous avez au recto de cette carte la convocation que j'avais préparée hier pour les membres de la Commission. Mais au moment de la jeter à la poste j'ai été hésitant et troublé par la crainte de n'être pas assez sûr de ma méthode. Je veux encore me fortifier dans mes conclusions. Excusez-moi, ce sera pour une époque un peu plus éloignée" signé L.P.

Cette note est datée de "ce 1er juillet" et cinq jours plus tard, le 6 juillet 1885, Pasteur était placé devant la redoutable décision de mettre immédiatement en application "sa méthode". On conçoit mieux dans ces conditions quelle a pu être son anxiété pendant toute la durée du traitement du jeune Meister.

6- Depuis Victor Galtier et Louis Pasteur (21) , la vaccination rabique a fait l'objet d'innombrables études afin d'améliorer son innocuité et son efficacité.

Pendant 80 ans, tous les vaccins destinés à protéger hommes et bêtes contre la rage ont été généralement préparés à partir de substance nerveuse de divers animaux : cheval, âne, buffle, zébu, lapin, chèvre, mouton, singe, cobaye, agneau, raton et souriceau.

.../...

Pour une activité immunogène variable, la tolérance de ces vaccins et leurs effets secondaires (55) ont toujours fait l'objet de discussions, souvent passionnées.

Comme pour les virus de la poliomyélite, on s'est aperçu par la suite que l'agent de la rage pouvait cultiver ailleurs que dans la substance ou les cellules nerveuses. Les premiers vaccins à usage vétérinaire, obtenus en cultures de cellules non nerveuses ont fait leur apparition il y a une dizaine d'années (45-49).

Ils sont le plus souvent d'une efficacité remarquable (62), et en tout cas, d'une parfaite innocuité. Vers la même époque (1964) à l'Institut Wistar (Philadelphie), Wiktor, Fernandes et Koprowski (68) réussissaient la culture d'une souche de virus fixe en cellules diploïdes humaines. Encouragé par l'O.M.S., l'Institut Merieux reprenait ces travaux et développait le vaccin de culture à usage humain.

Depuis le 23 septembre 1974, date à laquelle l'autorisation de mise sur le marché a été obtenu, ce vaccin de culture a été développé industriellement (par l'Institut Mérieux) et de nombreuses doses ont été utilisées chez l'homme avec succès.

LA RAGE EN FRANCE

Extension actuelle de l'enzootie rabique en Europe occidentale et directions des poussées récentes.

I- L'ORIGINE DE L'ENZOOTIE

Observée de longue date à l'état endémique dans les régions du Pôle Nord, du Groenland, du Nord du Canada et de la Russie, la rage du Renard s'est installée vers 1930-1935 en Pologne Occidentale. Elle s'est déplacée à la faveur de la seconde guerre mondiale et de la multiplication des renards qui en est résultée, d'abord d'Est en Ouest, puis vers le Sud-Ouest. Successivement l'Allemagne de l'Est, puis toutes les régions de l'Allemagne de l'Ouest ont été envahies lentement, sauf la partie Nord Occidentale en bordure de la frontière avec la Hollande.

Ensuite, ont été infectés :

- Le Danemark en 1964
- La Belgique, le Luxembourg, l'Autriche en 1966,
- La Suisse en 1967
- La France en 1968.

Elle a franchi la frontière française le 28 mars 1968 à Montenach en Moselle.

Il faut rappeler que la France a connu antérieurement des foyers de rage vulpine mais qu'après la première guerre mondiale l'infection rabique avait complètement disparu en France. Le dernier foyer de rage vulpine qui persistait en Bourgogne (9) s'est éteint en 1924.

.../...

II- L'EVOLUTION DE LA SITUATION DANS L'EST DE LA FRANCE

Notre intention est de présenter la situation sanitaire 7 ans après l'apparition de la rage dans l'Est de la France et d'en tirer un enseignement pour le développement de l'enzootie.

a) Evolution annuelle de l'incidence rabique en France toutes espèces réunies (fig 1) de 1968 à 1975

On constate une forte et constante augmentation des cas de rage enregistrés avec semble-t-il une légère amélioration de la situation en 1975. Si cette amélioration est réelle pour certaines espèces animales domestiques (chien) en raison de la mise en oeuvre progressive de la prophylaxie vaccinale sur ces espèces, elle n'est qu'apparente pour les espèces sauvages (le renard en particulier : fig 2). Cela s'explique par la diminution de la "vigilance" des populations des zones atteintes qui expédient de moins en moins de prélèvements aux laboratoires de diagnostic comme le révèle le tableau ci-après. La preuve en est donnée par l'existence d'une espèce domestique "témoin" le chat, jamais vacciné dans les zones rurales, pour lequel le nombre de cas de rage enregistré en 1974 était de 78 et en 1975 de 74 (fig 4).

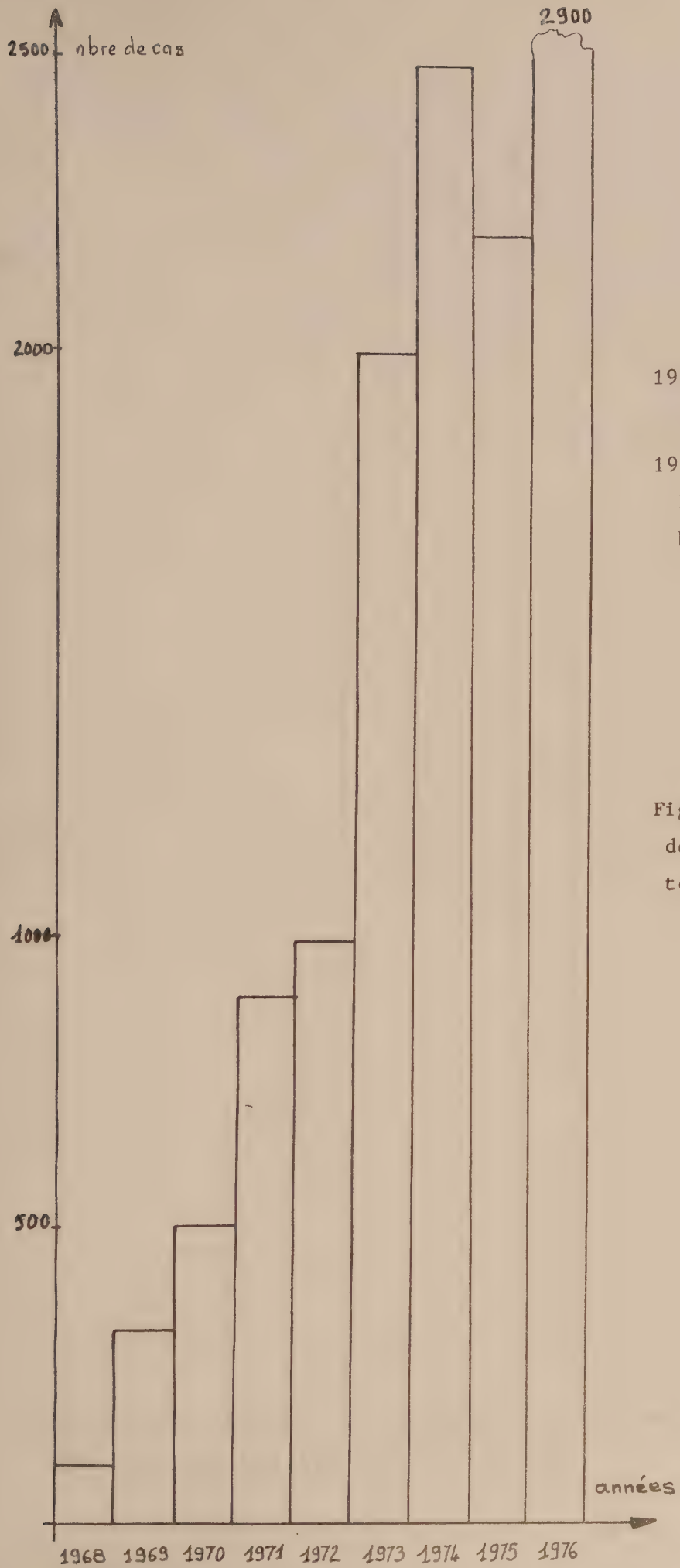
b) Evolution annuelle de l'incidence de la Rage du Renard en France pendant la même période (fig 2)

Elle est en croissance constante depuis 1968. On note cependant un léger fléchissement en 1975 (2151 en 1974, 1719 cas en 1975). Peut-on tenir compte de cette différence si on sait que le nombre de renards réellement enragés est selon les départements, de 5 à 10 fois supérieur aux chiffres enregistrés.

.../...

ANNEE	NOMBRE DE PRELEVEMENTS RECUS AU LABORATOIRE	NOMBRE DE DEPARTEMENTS CONTAMINES
1972	2698	11
1973	3989	13
1974	4669	17
1975	4198	19

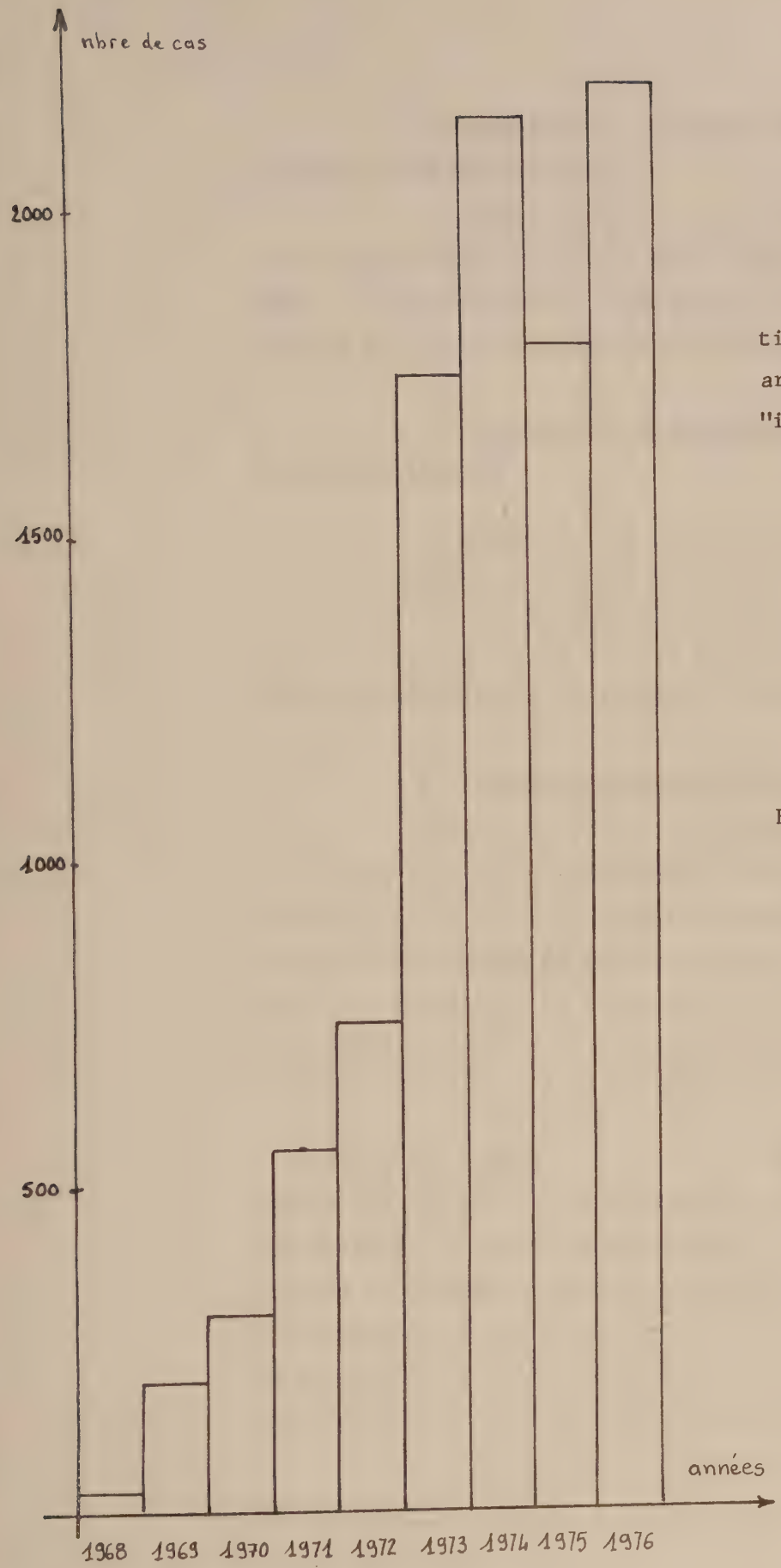
Evolution comparée du nombre de départements infectés et du nombre de prélèvements reçus au Centre d'Etudes de la Rage de 1972 à 1975



1975 : La situation semble s'améliorer.

1976 : c'est le retour en force de la maladie. Tous les records sont battus.

Figure n° 1 : Evolution annuelle de l'incidence rabique en France, toutes espèces réunies.



1976 : Le contrôle des populations de renards se relâche en arrière du front de la rage : "indifférence", "laisser-aller".

Figure n° 2 : Evolution annuelle de l'incidence rabique en France chez le Renard.

c) Evolution de l'incidence annuelle de la Rage des bovins en France 1968-1975 (fig 3)

Le nombre de cas de Rage enregistrés chez les bovins a cru régulièrement jusqu'en 1971. Depuis il a très nettement diminué grâce à l'application de plus en plus large de la vaccination antirabique de bovins dans les zones infectées et menacées.

d) Evolution de l'incidence annuelle de la Rage du chien et du chat (fig 4)

Le nombre de cas de rage chez le chien et le chat qui s'accroit constamment depuis 1968 nous indique que la vaccination de ces animaux est insuffisamment pratiquée, d'abord en raison du prix de l'intervention, ensuite parce que l'actuelle législation sanitaire vétérinaire ne reconnait pas légalement la vaccination.

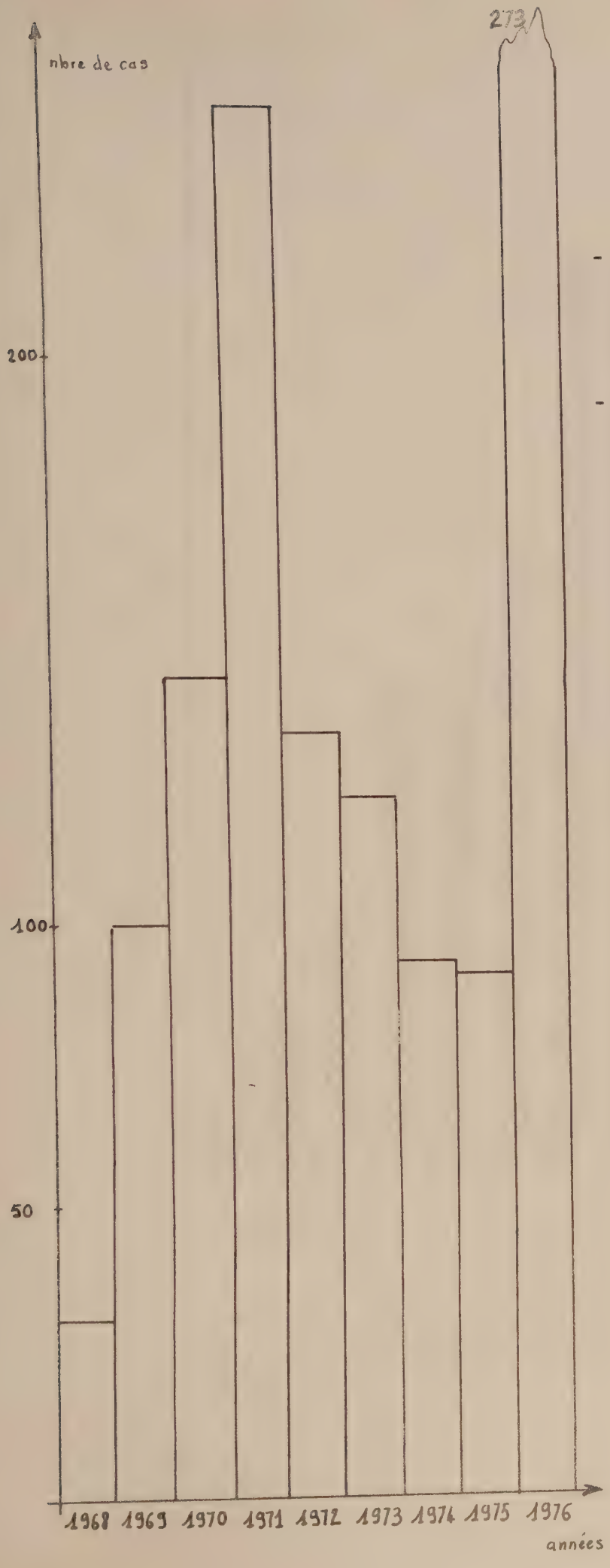
e) Incidence mensuelle de la Rage en France (fig 5)

Elle varie selon les espèces :

1) Chez le renard, on enregistre chaque année une recrudescence des cas dépistés au cours du premier trimestre qui correspond à la période du rut et des amours de Janvier-Février, favorisant les rencontres et la contamination. Un deuxième pic au cours du dernier trimestre de l'année correspond à la dispersion des renardeaux loin de la cellule familiale et à la conquête de leur territoire de chasse.

2) Chez les bovins la courbe de la fig 5 nous montre que les cas de rage enregistrés chez les bovins varient suivant les saisons. Il existe une croissance d'avril à décembre avec maximum en décembre, puis une décroissance avec minimum en Avril. Ces variations s'expliquent par la mise en pâturage d'avril à novembre, de jour comme de nuit, qui favorise les contacts des bovins avec les renards enragés dont la méfiance naturelle a disparu et dont

.../...



- Après un maximum en 1971, apparition d'une cassure en 1972 dû au développement de la vaccination antirabique.

- 1976 : les éleveurs préfèrent l'assurance de leur bétail plutôt que la vaccination.

Figure n° 3 : Evolution de l'incidence annuelle de la rage des bovins en France.

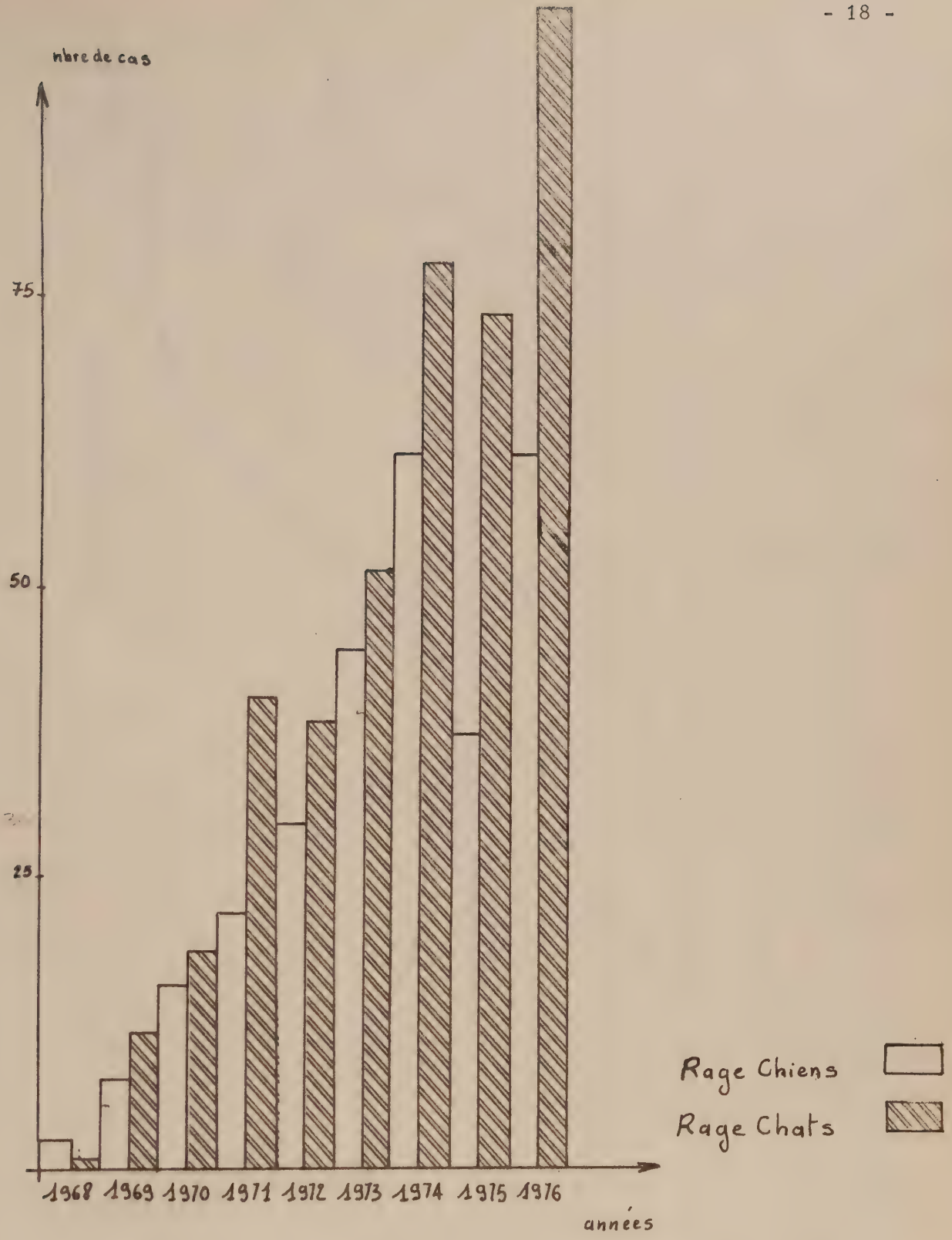


Figure n° 4 : Evolution de l'incidence annuelle de la rage du chien et du chat.

Augmentation régulière et importante du nombre de cas : relâchement de la vigilance des propriétaires de chiens et de chats en matière de vaccination.

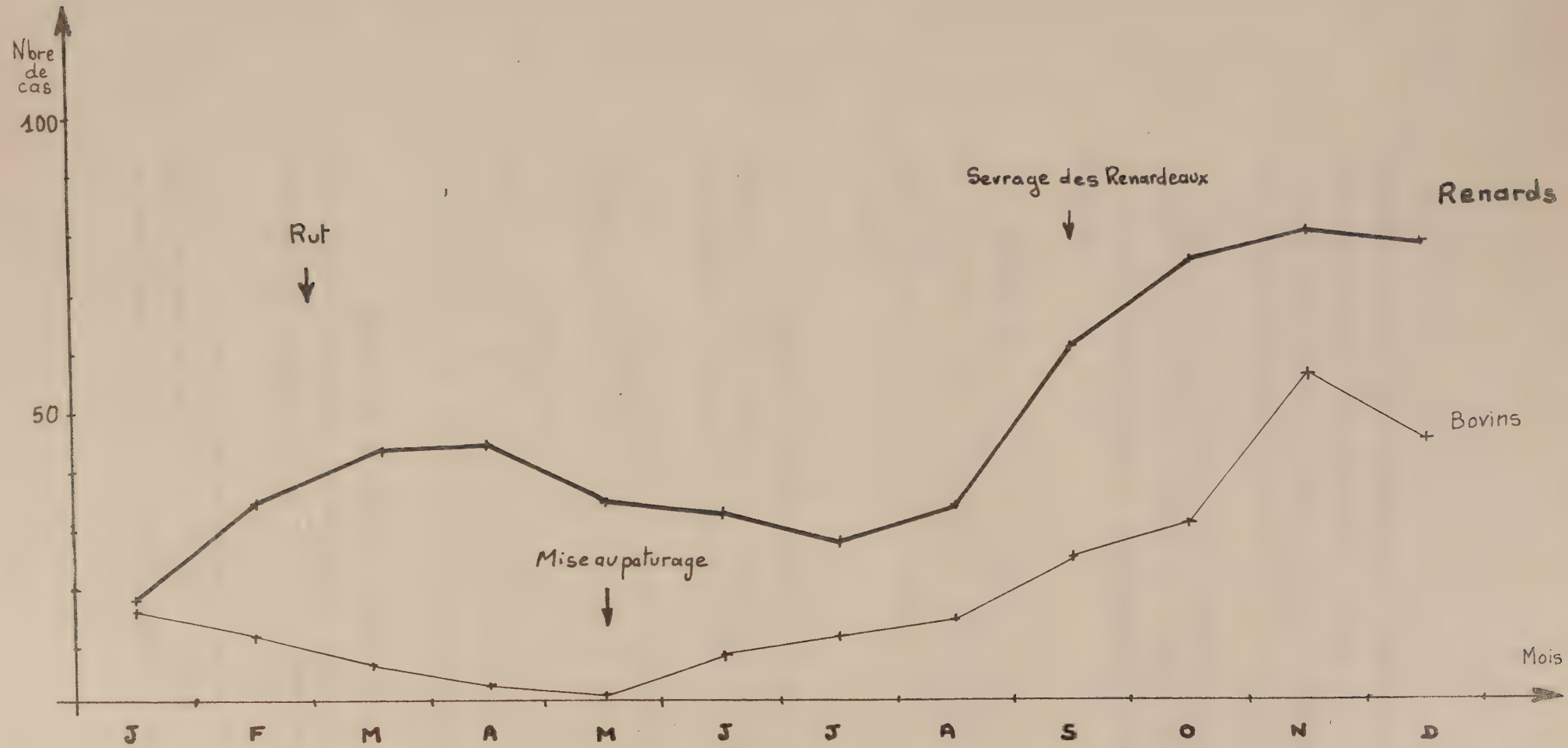


Figure n° 5 : Incidence mensuelle de la Rage en France chez le Renard et les Bovins en 1971.

Le bovin est l'animal "sentinelle" de la rage vulpine.

l'agressivité peut être augmentée. La comparaison des deux courbes nous montre que la rage bovine est décalée de 2 à 3 mois par rapport à la rage vulpine sur le terrain. Ceci s'explique par une incubation chez le bovin qui est fréquemment supérieur à 2 mois.

3) Chez le chien, on décrit deux pics saisonniers, parallèles aux cycles du renard : l'un au début de l'hiver, la période de chasse n'étant pas étrangère à cette recrudescence, l'autre au début du printemps.

4) Chez le chat, il n'existe pas de variations saisonnières nettes chez cette espèce aux moeurs vagabondes. En effet, libres de leurs mouvements, leurs divagations nocturnes les conduisent sur les mêmes terrains de chasse que les renards. Son cycle suit celui du renard.

D'après les cycles saisonniers de chacune de ces espèces, on peut dire qu'il existe une contamination intraspécifique chez les renards et le chat, et interspécifique chez les chiens et les bovins.

f) Etapes annuelles de la progression de l'enzootie rabique en France de 1968 à 1976 : le front de la rage (fig 6)

On est frappé par l'importance du développement temporo-opatial de l'enzootie rabique en France au cours de ces dernières années, malgré les mesures mises en oeuvre pour réduire les populations de renard, point de départ du cycle épidémiologique de la rage.

Comme dans différents pays d'Europe et tout spécialement en Allemagne le front de l'enzootie de rage vulpine en France progresse lentement et régulièrement de 30 à 60 kilomètres par an.

Il est difficile de savoir si la destruction d'un grand nombre de renards dans l'Est du pays a ralenti cette progression. Dans ces conditions, et à moins que des élèments nouveaux n'interviennent

.../...

Figure nº 6 : Le "Front" de la Rage en France s'infléchit régulièrement devant l'envahisseur.

dans la lutte contre le renard, on peut redouter que la progression continue à la même allure.

Le front de progression de la maladie est constitué presque exclusivement par des cas de rage reconnus sur des carnivores sauvages. C'est un front mouvant, qui rappelle que la lutte antirabique est une guerre : une guerre mobile et non une guerre de position, une guerre défensive car le front s'infléchit chaque année régulièrement ou presque. La figure 6 illustre bien l'évolution annuelle du front de l'enzootie depuis 1968.

- La distance parcourue par le front chaque année est assez semblable dans les différents départements.

- Actuellement, le front semble progresser dans trois directions :

Nord-Ouest (Oise-Aisne)
Sud-Ouest (Yonne-Aube-Cote d'Or)
Sud-Est (Jura-Doubs)

- Si on considère la distribution des cas de rage animale enregistrés en 1975-1976 et le front de la rage en 1975, on constate que les régions d'incidence rabique maximale sont situées de part et d'autre de la ligne du front au 31 décembre 1974,
(Aisne, Oise au Nord-Ouest,
Aube, Yonne, Cote d'Or, Haute Saone et Doubs au Sud-Ouest).

- En 1976, la rage a été constatée dans 20 départements de l'Est de la France.

- En arrière du front, les cas apparaissent plus disséminés. On note cependant un nombre important de cas dans les régions atteintes au cours des trois premières années d'évolution de la maladie en France (en particulier, Moselle et Meurthe et Moselle), ce qui correspond à une seconde vague d'enzootie rabique (51).

.../...

C'est ainsi qu'à Montenach où l'on enregiste le 26 mars 1968 le premier cas de rage vulpine en France, la maladie réapparut six ans plus tard le 17 janvier 1974.

g) Etapes annuelles de la progression de l'enzootie rabique en Cote d'Or

C'est au début du mois de décembre 1973 dans un village proche de Dijon, alors que l'enzootie de rage est encore à plus de 50 kms et que le département de la Cote d'Or n'est pas atteint , qu'un chien de chasse devient furieux. Il mord son propriétaire et la fille de celui-ci (au visage), quatre chiens et trois chats appartenant à des voisins, puis meurt rapidement. Le diagnostic de Rage est aussitôt confirmé par l'Institut Pasteur. Au cours de l'enquête, le propriétaire se souvient que, lors d'une partie de chasse en Haute-Marne, un mois plus tôt ,son chien qui n'était pas vacciné, fut aux prises avec un renard. Il a abattu et abandonné ce dernier sans penser à la rage, encore inconnue sur le territoire de cette chasse ! Cependant, la Direction des Services vétérinaires de la Haute-Marne, devant la progression rapide de l'enzootie, avait, plusieurs mois auparavant, placé tout le département sous arrêté d'infection : le chasseur avait donc négligé l'obligation de vaccination. Ainsi le premier cas de rage constaté en Côte d'Or, chez un animal domestique, est un cas importé.

L'arrivée du front de l'enzootie rabique dans le département de la Côte d'Or se situe au mois de décembre 1973.

L'analyse du bilan après trois ans de rage permet de retrouver toutes les caractéristiques classiques observées depuis plusieurs années dans différents pays européens et dans l'Est de la France, à savoir :

.../..

COTE D'OR

AUBE
HAUTE-MARNE
YONNE
HAUTE-SAÔNE
NIEVRE
JURA
SAÔNE - ET - LOIRE
N
Montigny Sur Aube
Chatillon Sur Seine
Laignes
Arcey Sur Ource
Aignay le Duc
Grancey le Château
Selongey
Fontaine Française
Is sur Tille
Mirebeau
Pontailler
Auxonne
Genlis
Dijon
Gevrey Chambertin
Nuits St Georges
Beaune
Seurre
St Jean de Losne
Pommard
Volnay
Meursault
Bligny sur Ouche
Montbard
Baigneux les Juifs
Venarey
Semur en Auxois
Précy Sous Thil
Vitteaux
Saulieu
Liernais
Arnay le Duc
Semur en Auxois
Fontenay
1973
1974
1975
1976
Front de la rage

1) la progression lente et régulière du front de 30 à 40 kms par an du front de l'enzootie (voir carte Côte d'Or).
Le front de progression de la maladie est constitué presque exclusivement par des cas de rage reconnus sur des carnivores sauvages.

2) l'incidence de la rage qui a nettement augmenté de 1973 à 1974 tendrait à diminuer en 1975 chez les animaux sauvages alors qu'elle tendrait à se stabiliser et même à augmenter chez les animaux domestiques (voir tableau). Cela peut s'expliquer par le fait que les déclarations des cas de rage du renard sont entachées de nombreuses erreurs par défaut.

3) les variations de l'incidence mensuelle des cas de rage chez les renards et les bovins en Côte d'Or depuis 1973 permet de constater l'influence de la biologie du renard et des saisons (voir fig. 7).

III - TRANSMISSION DE LA RAGE EN FRANCE (5)

Après avoir étudié l'importance du développement temporo-spatiale de l'enzootie rabique en France au cours de ces dernières années malgré les mesures mises en oeuvre pour réduire les populations de renard, point de départ du cycle épidémiologique de la rage, il est nécessaire de savoir comment cette situation a pu se produire. D'autant plus qu'il faut bien reconnaître jusqu'à maintenant notre impuissance à juguler ce phénomène épidémiologique.

Le premier schéma épidémiologique qui permet d'illustrer la propagation de la rage est celui du cycle naturel du virus rabique :

Organisme infecté → Cerveau infecté → Glandes salivaires infectées → Salive virulente + morsure = Infection organisme sain

.../...

	Renards	Bovins	Chiens	Chats
1973	6		1	
1974	386	16	7	8
1975	299	14	3	21
1976	152	3	3	8

Cas de rage enregistrés en Côte d'Or de 1973 à 1976

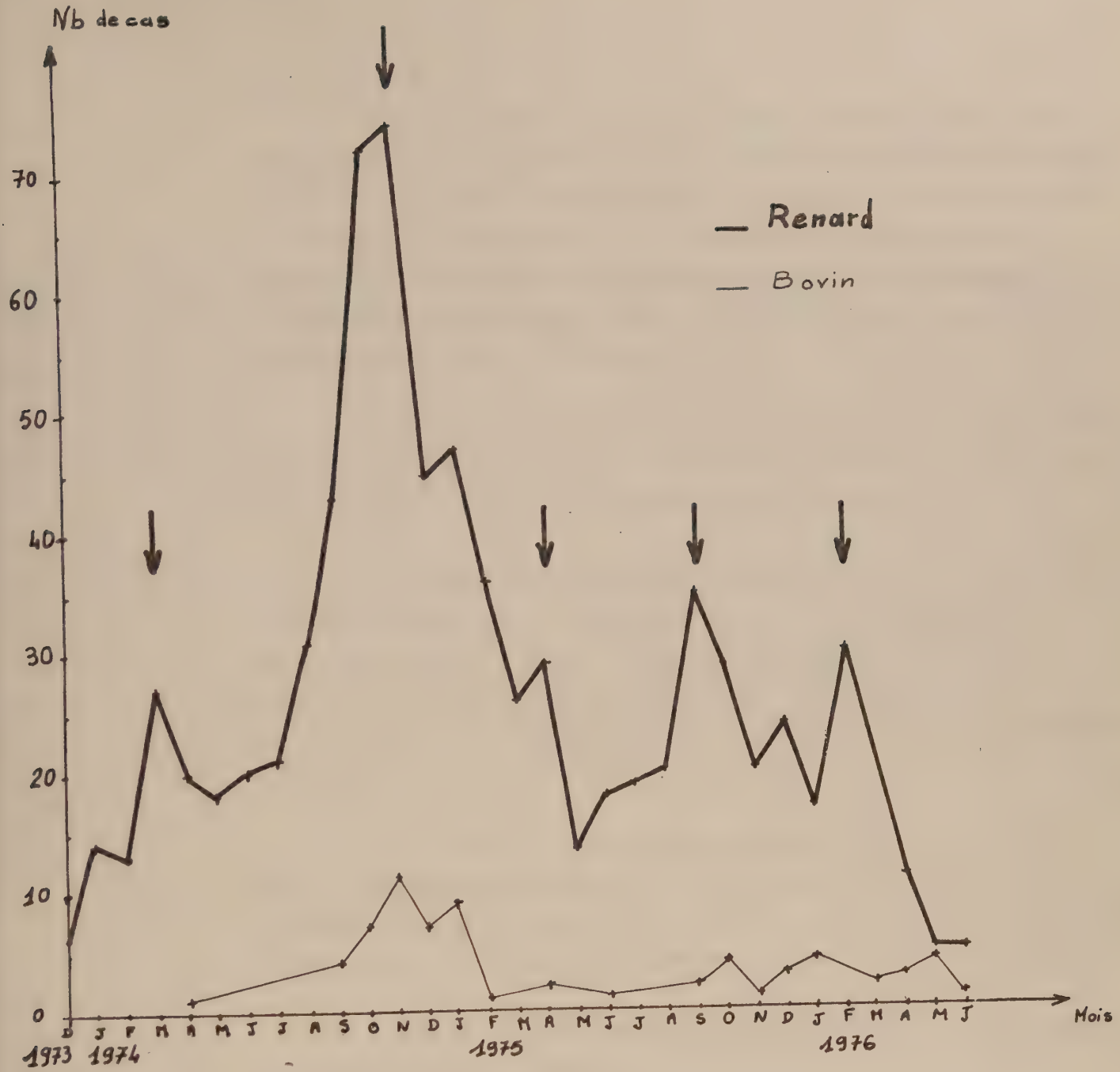


Figure n° 7 : Incidence mensuelle de la rage en Cote d'Or de 1974 à Juin 1976.

. Chez le Renard, on retrouve chaque année : -un pic printanier
-un pic automnal

. Chez les Bovins, le nombre de cas augmente d'Avril à Décembre 1974 (mise au paturage),
le cycle epizootique est rompu en 1975 et début 1976 (vaccination en masse des bovins).

De ce schéma du cycle naturel de transmission du virus rabique découle la facilité théorique d'une prophylaxie exclusivement sanitaire de la rage. Cette prophylaxie correspond à une limitation de l'extension géographique et de la diffusion inter-espèces de l'enzootie. Les techniques employées à cet effet correspondent à des actions d'urgence qui ne donnent de bons résultats que si elles sont employées d'une façon rigoureuse.

Ainsi la prophylaxie d'urgence qui s'efforce de supprimer les symptomes enregistrés (en s'inspirant du cycle naturel du virus rabique) n'est pas la solution pour enrayer l'enzootie.

L'enzootie actuelle est l'extériorisation du déséquilibre biologique profond de la faune sauvage qui relève de données écologiques bien précises. Dans une pyramide écologique harmonieuse et équilibrée, le renard avec des populations réduites, occupe une place médiocre entre les superprédations qu'il subit et les prédations qu'il impose.

Or, dans les pays industrialisés et nantis, comme la France, la pyramide écologique est décapitée par destruction des superprédateurs et les populations vulpines, en explosion démographique, occupent artificiellement le sommet de la hiérarchie inter-espèces.

L'homme est directement responsable, par son comportement, de cet état de choses entraîné :

- par la destruction des prédateurs naturels du renard, tels que l'ours, le loup, le lynx, l'aigle ;
- par l'inexistence de toute compétition alimentaire entre le renard et, d'une part, les carnivores sauvages (martres, fouines, putois, belettes) abusivement piégés en vue de la protection du gibier

.../...

et, d'autre part, les rapaces nocturnes ou crépusculaires trop longtemps victimes de la sottise populaire, aujourd'hui très judicieusement protégés par la loi mais souvent encore abattus par des chasseurs ou des éleveurs de gibier sans scrupules ;

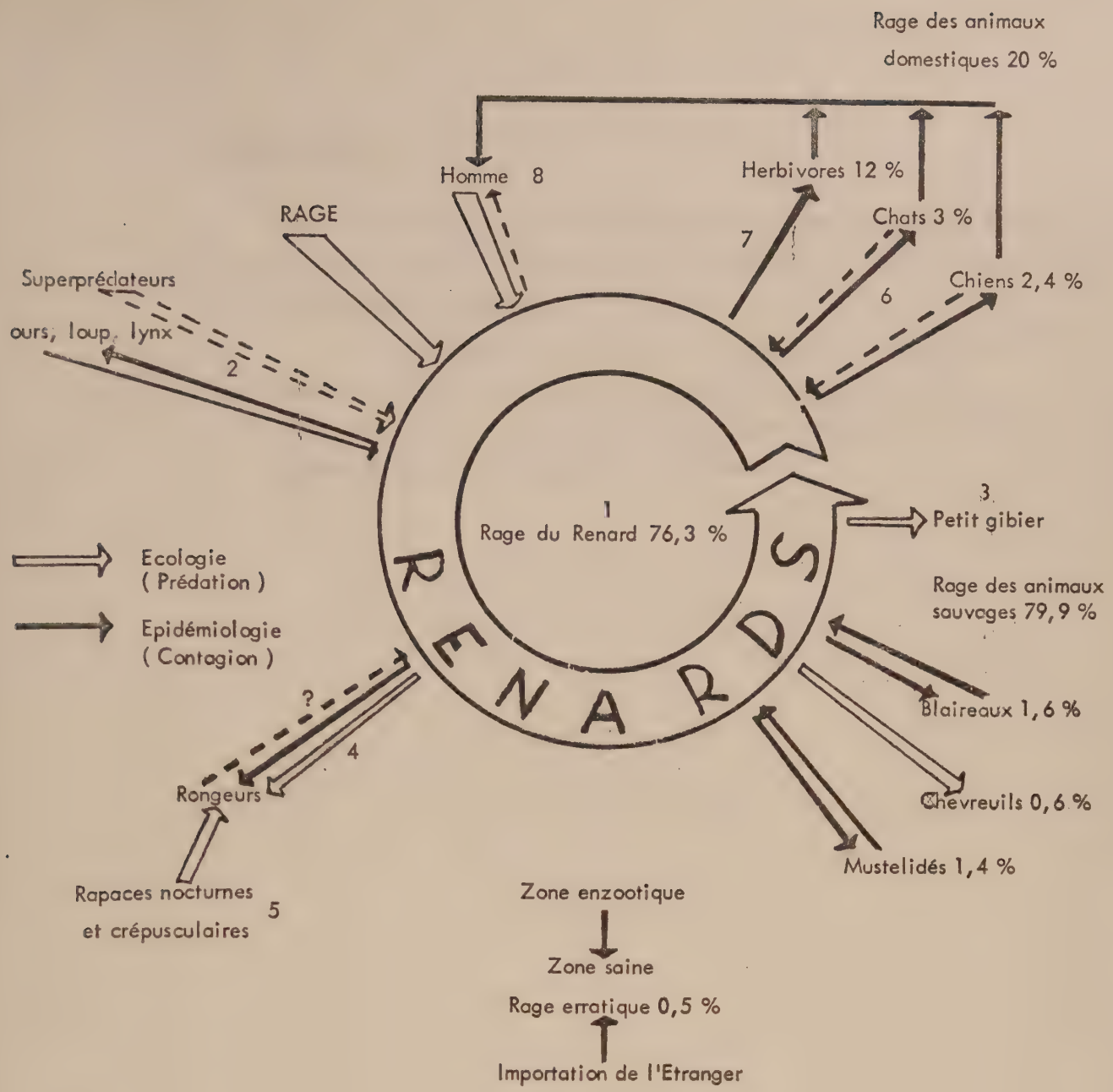
- par l'abandon de la chasse au renard pour sa fourrure, au détriment d'espèces en voie d'extinction, mais plus recherchées ;
- par la rareté des opérations sytématiques bien conduites de limitation du nombre des renards aux fins cynégétiques, exceptions faites pour des zones strictement protégées, comme la plaine d'Alsace

- par une fausse conception du rôle de protecteur de la nature et de la faune sauvage que l'homme vient de sé découvrir et qui l'entraine à ne plus exercer une prédation suffisante sur une espèce déjà largement servie par sa prolificité et ses facultés d'adaptation ;
- par l'augmentation du nombre des proies offertes au renard découlant à la fois de la modification des techniques agricoles, du dépeuplement des campagnes, de la multiplication des décharges inorganisées ou sauvages (qui entrainent la prolifération des rats), de lâchers de gibier de repeuplement (levrauts, perdrix, faisans) inaptes à la vie sauvage et proies offertes aux prédateurs.

Aussi la rage doit-elle être considérée comme l'inévitable substitution à l'homme défaillant d'une prédation nécessaire et comme l'inexorable rançon d'une prolifération exagérée de l'espèce vulpine, la multiplication des contacts entrainant l'accroissement de la propagation virale.

Le schéma eco-épidémiologique demeure donc le seul à établir l'interdépendance de l'écologie (prédation par le renard et superprédation du renard) et de l'épidémiologie (contagion).

.../...



Il incite aux mesures prophylactiques *fondamentales* :

(1) Limitation contrôlée et permanente des populations de renards,

(2) Restauration de certains surprédateurs dans des zones privilégiées,

(3) Aménagement des conditions cynégétiques,

(4) Diminution des rongeurs-proies,

(5) Protection des compétiteurs alimentaires du renard,

(6) Contrôle des errants, surtout du chat,

et *accessoires* :

(7) Abattage des animaux enragés - Vaccinations,

(8) Vaccination préventive de l'homme (population à haut risque).

Cycle éco-épidémiologique actuel de la rage vulpine en France. (statistiques du Centre d'Etudes sur la Rage, au 30 septembre 1974, d'après L. ANDRAL et L. JOUBERT)

CONCLUSION

Quand on parle d'épidémiologie de la rage en France, il faut toujous avoir à l'esprit que l'enzootie qui sévit actuellement est entièrement dépendante :

- d'une part des lois intangibles de l'écologie et par conséquent, des équilibres biologiques inter-espèces,
- d'autre part, de la biologie propre à l'espèce qui sert de support à son développement : le Renard.

LA LUTTE ANTIRABIQUE

Comme l'épidémiologie, la prophylaxie de la rage vulpine est essentiellement basée sur l'écologie. Elle doit viser à long terme à la reconstitution progressive des équilibres biologiques naturels antérieurement détruits, depuis des millénaires, par l'action anarchique et anti-écologique de l'homme.

I MESURES PROPHYLACTIQUES DE BASE chez les animaux sauvages et domestiques

Dans l'attente d'une restauration lente et prudente, la lutte antirabique doit porter dans l'immédiat et à titre de mesure d'urgence.

1) Directement :

a) sur la limitation mécanique ou toxique, contrôlée et permanente des populations de renards par des équipes spécialisées et compétentes avec différentes techniques.

Nous citerons les plus employées actuellement en France :

- le tir au fusil encouragé par l'attribution d'une prime dite "à la queue du renard". Cette prime est d'ailleurs à l'origine d'imprudences multiples : contact avec la tête ou la bave de l'animal lors de la récupération de la queue. Il en est résulté un nombre non négligeable de vaccination par suite du risque couru.
- le piegeage,
- les charniers contenant des appâts empoisonnés (strychine) utilisés principalement en hiver par temps de neige.

.../...

- le gazage des terriers, pratiqué pendant les mois de mars et de mai, mois qui correspondent, en fonction de la biologie du renard, aux époques durant lesquelles ces gîtes sont le plus largement habités.

b) sur la limitation biologique,

- la stérilisation par anovulatoire,

- la vaccination antirabique des renards (52). Cette méthode n'est pas encore employée car les expériences destinées à contrôler l'efficacité et la sécurité du vaccin lorsque celui-ici est mis à la disposition des renards et des autres animaux sauvages ont été poursuivies uniquement en laboratoire : l'innocuité du vaccin sur le terrain n'a pas été démontrée jusqu'à présent.

2) Indirectement :

sur le rééquilibre biologique :

a) par la restauration dans les zones privilégiées de superprédateurs du renard : l'ours, le loup, l'aigle, le lynx.

b) par la protection des prédateurs concurrents du renard, (martres, fouines, putois, belettes et rapaces) nocturnes ou crépusculaires.

c) par la diminution du nombre des rongeurs proies du renard.

La prophylaxie antirabique passe également par des mesures plus accessoires mais nécessaires devant le demi-échec de la lutte contre la rage du renard et la majoration des risques de contamination de l'homme par les espèces domestiques vivant en promiscuité étroite avec lui.

.../...

La lutte contre la rage des animaux domestiques se propose

- de protéger les effectifs indemnes,
- d'assainir les effectifs infectés.

+ La protection des espèces domestiques se situe :

aux frontières où tout doit être mis en oeuvre pour éviter l'introduction d'un animal enragé ou en état d'incubation qui ajouterait encore à l'extrême complexité de la lutte contre la rage vulpine, l'apparition de foyers érratiques.

à l'intérieur du pays, . par la lutte contre la divagation des chiens et des chats, l'obligation du port du collier et de la sortie en laisse,

. par le contrôle strict du commerce des bovins hors de la zone d'enzootie.

+ l'assainissement de la région infectée vise les carnivores et les herbivores propagateurs de l'infection aux autres animaux et à l'homme par le sacrifice ou l'abattage de tous les sujets atteints et contaminés.

Dans un pays très largement infecté comme la France, il n'est pas souhaitable de lutter contre la rage à l'aide des seules mesures de prophylaxie sanitaire. Il devient nécessaire de protéger en premier lieu la santé humaine et donc de s'adresser à la vaccination. La vaccination des animaux domestiques prévient la rage de ces espèces et, partant, la contamination de l'homme .

II MESURES PROPHYLACTIQUES D'APPOINT

1) La vaccination des bovins n'a cessé de s'intensifier. Le vaccin utilisé associe les valeurs antirabique et anti-aphteuse.

L'inoculation de 5 ml à renouveler tous les ans confère une immunité qui semble être solide. L'opération se réalise facilement en pratique, la loi rendant obligatoire la vaccination anti-aphteuse annuelle et les éleveurs ayant pris depuis longtemps l'habitude d'y soumettre leur cheptel.

.../...

La preuve en est faite par la diminution du nombre de cas de rage enregistrés chez les bovins depuis 1971 c'est-à-dire depuis l'introduction et l'application de plus en plus large de la vaccination antirabique dans les zones infectées et menacées (Voir tableaux 1 et 2). Par contre en 1976, on enregistre une recrudescence du nombre des cas chez les bovins : "une politique dite "économique" qui n'est en réalité qu'une politique à courte vue, à fait préférer par les éleveurs l'assurance à la vaccination, substituant ainsi à la protection médicale du cheptel, la protection immédiate de leur capital". (L. ANDRAL).

2) La vaccination des chiens et des chats comprend deux inoculations pratiquées à 3 ou 4 semaines d'intervalle la première année de l'intervention. Par la suite, il suffit d'un rappel annuel. L'immunité conférée là aussi semble satisfaisante.

Cette vaccination s'avère très difficile chez le chat et reste insuffisante chez le chien.

a) chez le chien, il existe des échecs de la vaccination. Parmi ces cas malheureux, on rapporte le cas d'un chien vacciné deux fois (36) en 1969 avec rappel en 1970, 1971, 1972, et 1973 et mort de la rage le 23 octobre 1973, après avoir mordu 5 personnes. Selon le Professeur GAMET de l'Institut Pasteur de Paris, soit il s'agit d'une défectuosité du vaccin, soit le chien devait appartenir à la frange très réduite des sujets qui ne s'immunisent pas. En parallèle, on cite le cas de 80 chiens vaccinés en Belgique qui, mordus par des renards atteints de rage confirmée, n'ont pas contracté la maladie après une simple injection vaccinale de rappel.

b) chez le chat, il y a surtout des impossibilités de vacciner. Le chat est un animal demi-sauvage. Parfois il est domestique le jour, mais sauvage le nuit durant laquelle il risque de se contaminer. Mais le plus souvent, il est plus ou moins sauvage, ne trouve l'homme que pour manger, l'enfant pour jouer, mais s'échappe dès qu'on veut le vacciner.

PRODUCTION DU VIRUS RABIQUE	ESPECE ANIMALE	VACCINS	DOSE	MODALITES DE LA VACCINATION	
				PRIMOVACCINATION	RAPPEL
Sur souriceau nouveau-né	Chien de plus de 10 kg	• Vaccin lyophilisé : Rage	2 ml	2 injections intramusculaires ou sous-cutanées espacées de 15 à 30 jours	Annuel
	Chien de moins de 10 kg Chat	• Vaccin lyophilisé : Minirage	1 ml		
	Bœuf	Deux possibilités : • Vaccin simple, liquide, adjuvé, (Hydroxyde d'aluminium) Gel rage • Vaccin mixte antirabique et anti aphteux liquide, adjuvé (hydroxyde d'aluminium et saponine) Tribel rage	5 ml 5 ml	1 injection sous-cutanée	
	Mouton	Deux possibilités, comme pour les bovins : • Gel rage • Tribel rage	5 ml 5 ml		
	Porc	• Gel rage	5 ml		
Sur culture de cellules rénales de fœtus bovin	Carnivores	• Vaccin lyophilisé	2 ml	2 injections sous-cutanées à 15 jours d'intervalle	
	Herbivores	• Vaccin lyophilisé	5 ml	1 injection sous-cutanée	

Tableau n° 1 : Emploi des vaccins antirabiques à virus inactivé par la beta-propiolactone préparés par l'Institut Pasteur de Paris.

ESPECE ANIMALE	VACCINS	DOSE	MODALITES DE LA VACCINATION	
			PRIMOVACCINATION	RAPPEL
Chat	• Vaccin lyophilisé Rabiffa	1 ml	2 injections intramusculaires ou sous-cutanées espacées de 15 à 30 jours	Annuel
Chien	• Vaccin lyophilisé Rabiffa ou • Vaccin mixte (rage, leptospirose) Leptorab ou • Vaccin mixte (Carré, Rubarth, rage, leptospirose) Pentadog	1 ml 1 ml 1 ml		
Cheval	2 possibilités : • Sans risque de réaction locale : vaccin lyophilisé Rabiffa • Avec risque de réaction locale : vaccin liquide adjuvé (hydroxyde d'alumine + saponine) Alurabiffa	1 ml 2 ml	2 injections intramusculaires ou sous-cutanées espacées de 15 à 30 jours 1 injection sous-cutanée	
Bœuf	2 possibilités : • Vaccin simple : liquide, adjuvé (hydroxyde d'alumine + saponine) Alurabiffa • Vaccin mixte antirabique et antiaphteux, liquide, adjuvé (hydroxyde d'alumine + saponine) Aftorab	2 ml 5 ml	1 injection sous-cutanée	
Mouton	2 possibilités : • Alurabiffa • Aftorab	2 ml 2 ml		
Porc	• Alurabiffa	2 ml		

Tableau n° 2 : Emploi des vaccins antirabiques à virus inactivé par la beta-propiolactone préparés en culture cellulaire par l'Institut français de la fièvre aphteuse.

Si l'influence bénéfique de la vaccination antirabique en France apparait à l'analyse de l'incidence de la rage bovine, jusqu'en 1975, on ne constate pas de fléchissement marqué de l'incidence de la rage du chien et du chat. La vaccination antirabique de ces animaux est insuffisamment pratiquée. Cette carence tient d'une part au prix de l'intervention et d'autre part au fait que la législation sanitaire vétérinaire ne reconnait pas légalement la vaccination.

Mais une loi du 3 Janvier 1975 prévoit l'autorisation de conserver après leur contamination les chiens régulièrement vaccinés et les modalités de cette sauvegarde. (rappel antirabique et mise en observation pendant 15 jours). En 1975, on constate d'ailleurs une diminution nette du nombre de cas de rage chez le chien (62 cas en 1974, 38 cas en 1975). Quant au nombre de cas de rage enregistrés chez le chat jamais vacciné dans les zones rurales et aux moeurs vagabondes, il n'a cessé de croître.

En France, la prophylaxie sanitaire et médicale de la rage des animaux domestiques parait d'importance secondaire devant la lutte contre la rage vulpine, problème fondamental. Pourtant, la vaccination antirabique des animaux domestiques a pour but essentiel la protection de l'homme. En effet, même dans le type épidémiologique de la rage sauvage, les animaux domestiques demeurent de très loin les responsables majeurs de la contamination rabique de l'homme : 98 % des traitements antirabiques réalisés au cours de ces dernières années en France l'ont été à la suite d'une contamination par des animaux domestiques.

III CONDUITE A TENIR PAR LES PROPRIETAIRES D'ANIMAUX SUSPECTS DE RAGE (4)

a) Animal carnivore (surtout chien ou chat) ayant mordu une personne :

- mettre l'animal hors de condition de s'enfuir et de mordre à nouveau,

.../...

- le présenter le plus tôt possible à l'examen du vétérinaire puis le laisser à l'attache ou l'enfermer pendant une période d'observation de 15 jours au cours de laquelle il sera revu par le vétérinaire 7 jours après la morsure puis 15 jours,

- si l'animal est trop dangereux pour pouvoir être capturé, et dans ce cas seulement, l'abattre avec une arme à feu. Mais ne jamais tirer dans la tête. Cela aurait pour effet de rendre impossible les examens de laboratoire à effectuer sur la cervelle de l'animal. Chercher à atteindre la région du coeur. Faire effectuer les prélèvements nécessaires par un vétérinaire ou adresser le cadavre entier, de toute urgence au Laboratoire des Services Vétérinaires.

b) Animal herbivore présentant des symptomes de rage (surtout bovin) :

- le maintenir à l'attache. L'isoler si possible, l'abreuver au seau et non plus à l'abreuvoir commun. S'il s'agit d'une vache en lactation, mettre son lait à part en attendant l'avis du vétérinaire.

La rage provoque la paralysie de l'arrière-bouche. La déglutition devient alors très difficile et le bovin remue la mâchoire inférieure comme s'il cherchait à se débarasser d'un corps étranger. Bien se garder d'en tenter l'extraction avec la main, la salive de l'animal étant virulente à ce stade de la maladie.

c) Animal mordu ou roulé par un animal enragé ou suspect de rage :

- éviter de toucher l'animal mordu ou de soigner ses plaies avec les mains nues, car on risque une contamination indirecte par la salive, peut-être virulente, déposée sur le corps de sa victime par l'animal mordeur,

- si l'animal mordeur a pu être identifié, exiger que son propriétaire le fasse immédiatement examiner par un vétérinaire et le maintienne en observation pendant 15 jours,

.../...

- si l'animal mordeur est reconnu enragé, l'animal mordu ou roulé doit être sacrifié, lorsqu'il s'agit d'un carnivore.

Par contre, herbivores et porcs peuvent être récupérés pour la boucherie mais à une condition que ce soit dans les 8 jours qui suivent la contamination.

IV PREVENTION DE LA RAGE CHEZ L'HOMME

Si la lutte contre le renard, incapable d'atteindre un objectif utopique d'éradication de la rage, n'a pour objet immédiat que de diminuer le nombre de cas dans cette espèce, il apparait indispensable de faire appel le plus largement possible à la vaccination des animaux domestiques responsables comme nous l'avons vu des contaminations humaines.

Si la prévention de la rage chez l'homme peut s'exercer avant toute contamination, c'est surtout après morsure par un animal enragé que se posent les problèmes de prévention les plus délicats. Il s'agit de gagner de vitesse la maladie. Dans cette éventualité, la vaccination antirabique ne résume pas à elle seule la conduite thérapeutique. Celle-ci nécessite un ensemble de mesures constituant ce que l'on a coutume d'appeler "le traitement antirabique".

Le traitement antirabique repose sur des bases très particulières qui expliquent la singularité de la conduite thérapeutique (17).

A) Les bases du traitement antirabique chez l'homme :

1) Les bases cliniques :

La rage est une encéphalomyélite aigue mortelle chez l'homme, résultant en général de la morsure d'un animal enragé, le virus étant inoculé par la salive.

.../...

Sans vouloir reprendre en détail le tableau clinique de la rage, nous voudrions résumer seulement ici les principaux aspects tels qu'ils ont été décrits à partir de 42 cas de rage humaine observés en Afrique, à Dakar et à Abidjan entre 1965 et 1973 par Rey (54).

a) La durée d'incubation, très variable, comprise classiquement entre 10 jours et un an, est totalement silencieuse. La médiane se situe aux alentours du 50è jour. La durée d'incubation varie avec la gravité du mode d'inoculation en particulier le siège et la multiplicité des morsures.

b) La forme classique, évolue schematiquement en trois stades :

- les prodomes sont facultatifs (12 % des cas dans la série étudiée). Ils se caractérisent par :

. des signes locaux au niveau du membre ou de la région mordue (douleurs, paresthésies, troubles de la sensibilité),

. des troubles psychiques mineurs : anxiété, irritabilité, céphalée, hyperesthésie.

- la phase d'état, elle s'installe rapidement en quelques heures, et évolue en quelques jours. La forme spastique caractérise le tableau neurologique très particulier avec :

. phénomènes douloureux (céphalées, douleurs abdominales, algies diverses),

. troubles du comportement,dominés par une angoisse extrême,

. mouvements involontaires, spasmes brusques et désordonnés ou tremblements,

. dysarthrie, dysphonie, dysphagie élective pour les liquides avec hypersalivation,

. troubles du rythme respiratoire : phases d'hyperventilation, entrecoupées de pauses,

. Hyperexcitabilité : c'est le signe neurologique majeur. Les stimuli les plus variés déclenchent une crise d'agitation, douloureuse, très

.../...

angoissante. L'hydrophobie pathognomonique liée à un spasme pharyngo-laryngé provoqué par la déglutition des liquides, devient rapidement un réflexe conditionné : la simple vue d'un verre d'eau, l'audition d'un robinet qui coule, déclenchent une crise d'agitation violente, exprimant la terreur et peut même entrainer une syncope. Elle peut disparaitre après trachéotomie. L'aérophobie (spasmes déclenchés par courant d'air ou le souffle de l'examinateur) est pratiquement retrouvée. Le reste de l'examen est habituellement négatif : la conscience est normale, il n'y a pas de déficit, pas de syndrome pyramidal. La fièvre s'élève rapidement à 39-40°. La ponction lombaire ramène un liquide clair, normal ou un peu altéré. L'hémogramme peut montrer une hyperleucocytose (16 000 globules blancs) avec polynucléose neutrophile. L'électroencéphalogramme montre un tracé de souffrance diffuse, symétrique ou non, prédominant sur les formations basales.

- la phase terminale associe une hyperthermie à 40-42°, un coma progressif accompagné de troubles respiratoires.

En l'absence de réanimation, la mort survient en 3 à 4 jours en moyenne, dans un tableau de défaillance respiratoire ou cardio-respiratoire.

c) Les formes atypiques neurologiques.

Parmi les formes neurologiques atypiques, on mentionnera la forme paralytique que l'on peut rapprocher de ce que l'on observe dans la rage animale.

Elle réalise à son début une monoplégie ou une paralysie flasque. Les paralysies suivent alors une évolution ascendante de type Landry, amenant la mort par atteinte bulbaire.

D'autres signes neurologiques atypiques ont été rapportés à travers les observations publiées : paralysie localisée (face, oculo-moteur, voile du palais, membre inoculé, sterno-cleïdo-mastoïdiens), signe de Babinski uni ou bilatéral, convulsions.

.../...

d) Le diagnostic différentiel.

Le tableau clinique est très évocateur pour un observateur averti. On ne peut le confondre avec celui d'un tétanos, d'un neuro-paludisme, d'une autre encéphalite aigüe. Le seul diagnostic différentiel est la lyssophobie avec manifestations hystériques, simulant la rage observée dans les régions de forte endémie chez des sujets particulièrement anxieux à la suite d'une morsure.

e) Autres manifestations viscérales.

- L'atteinte respiratoire est considérée comme une conséquence des troubles neurologiques. Elle est en grande partie responsable de la mort.

- L'atteinte myocardique signalée par Ross en 1962 à l'occasion d'un cas de rage avec défaillance cardiaque a été confirmée par Chutham en 1970 sur des documents anatomiques montrant une myocardite interstitielle et dégénérative dans deux cas.

Dans la série africaine, les études histopathologiques du myocarde a montré des anomalies à type d'oedème interstitiel, d'infiltrats lymphohystiocytaires discrets, et surtout de dégénérescence des fibres pouvant aboutir à une nécrose.

On peut conclure que l'association encéphalite et myocardite interstitielle ou dégénérative est loin d'être rare dans la rage humaine. Il est probable qu'elle joue un rôle important dans l'évolution mortelle de certains cas.

Si on ne traite pas un sujet qui a été contaminé, on l'expose à la maladie et donc à la mort. On profitera donc du temps d'incubation de la maladie pour vacciner. Le temps d'incubation pouvant dans certains cas s'abaisser à 15 jours, il faut traiter le plus vite possible après la contamination. On utilisera la vaccinothérapie mais aussi la sérothérapie dans certains cas où l'incubation risque d'être raccourcie. Celle-ci a pour but de retarder l'incubation et de laisser à la vaccination le temps de jouer son rôle préventif.

.../...

2) Les bases virologiques :

a) L'animal vecteur,

La rage en France est selvatique (d'après un mot d'origine portugaise "selva" = sauvage). Mais on peut dire aussi rage sylvatique d'après le mot latin "sylva" = la forêt.

La maladie est entretenue et propagée par le renard, mais ce sont surtout les animaux domestiques (chiens, chats, bovidés...) contaminés par le renard qui sont à l'origine de la contamination humaine. Le virus rabique est transmis à l'homme par la salive de l'animal enragé. La précocité de la virulence de la salive a une importance fondamentale dans l'évaluation du risque effectif de contamination de l'homme mordu et donc pour la décision d'appliquer le traitement antirabique.

La virulence de la salive précède presque toujours l'apparition des premiers symptomes de rage. La durée de la virulence présymptomatique de la salive varie selon les cas : de quelques heures à 3 jours dans 80 % des cas, entre 4 et 5 jours dans 15 % des cas et enfin entre 5 et 8 jours dans 5 % des cas.

La durée de mise en observation de tout animal mordeur pendant 10 jours a été portée à 15 jours en France après la connaissance de quelques rares cas où le délai de virulence présymptomatique de la salive était supérieur à 10 jours. Ainsi tout animal mordeur et qui peut être capturé doit être mis en observation pendant 15 jours avec contrôle vétérinaire au 1er, 7è et 15è jour. Si au 15è jour après la morsure, aucun symptome évoquant la rage n'est apparu, on peut avoir la quasi certitude que la salive de l'animal n'était pas virulente au moment de la morsure.

.../...

b) Le virus rabique,

Les virus rabiques ont des caractéristiques variables sur le plan de la virulence : les virus des animaux sauvages sont souvent plus virulents et entrainent une durée d'incubation plus courte que les virus des animaux domestiques. La contamination par un animal sauvage sera donc considérée comme plus grave.

Dans le milieu extérieur, la résistance du virus rabique est très faible. La bave d'un animal enragé n'est plus virulente dans le milieu extérieur au bout de 3 heures.

La chaleur fait disparaître le pouvoir infectieux d'autant plus rapidement que la température est plus élevée.

La lumière, l'oxygène de l'air, les ultra-violets sont des agents d'inactivation.

Le virion rabique reste assez stable aux variations de pH.

Le virion est sensible à certains agents chimiques :

. dérivés de l'ammonium quaternaire,
. les solutions savonneuses,
. l'acétone, l'éther, l'alcool,
. l'eau de Javel.

Pour ces différentes raisons, les risques de contamination indirecte par substances inanimées souillées par de la salive virulente sont très hypothétiques et doivent être appréciés avec un certain sens critique.

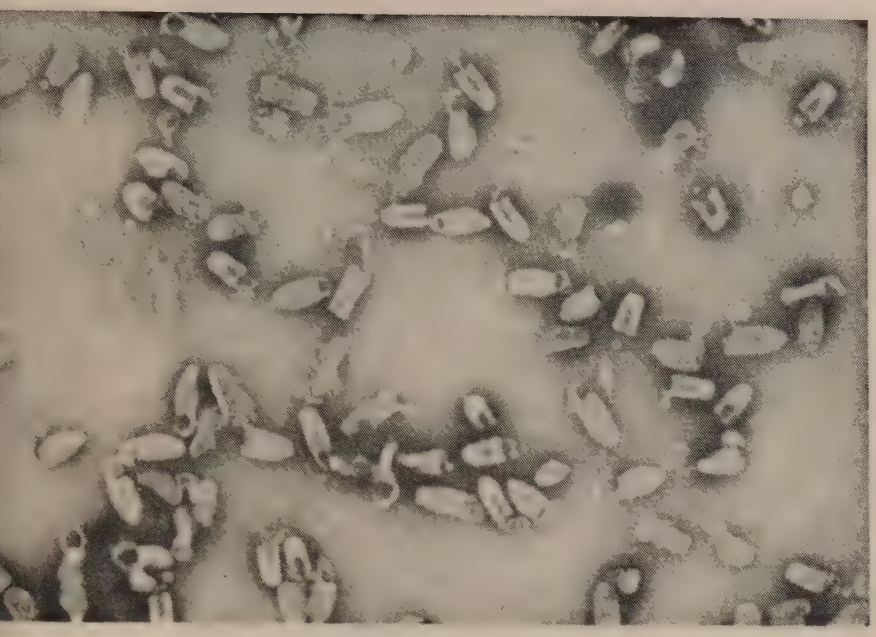
c) Inoculation du virus (24),

La transmission de la rage est assurée dans la plupart des cas par une contamination directe brutale comme une morsure ou une griffade, mais il existe des facteurs favorisants et des facteurs atténuants.

L'efficacité de la morsure pour assurer l'infection varie en fonction de plusieurs facteurs. Ainsi les morsures de carnivores

.../...

LE VIRUS RABIQUE

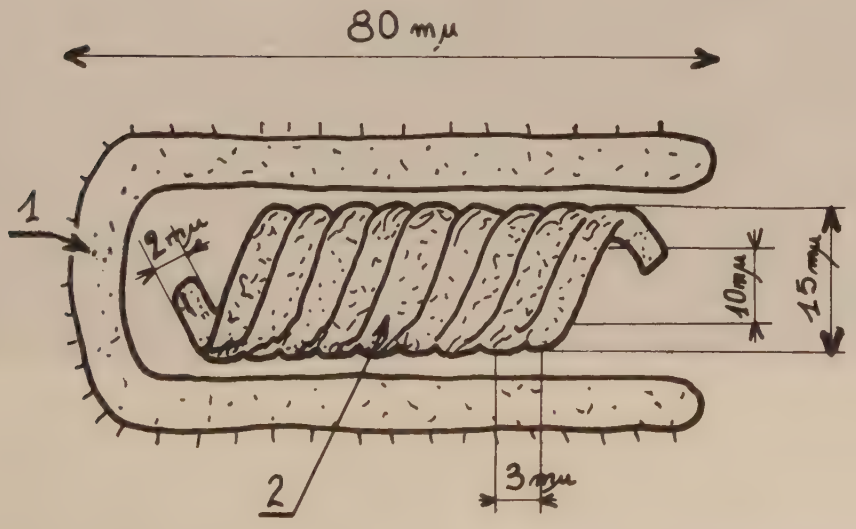


- Au microscope électronique, le virus rabique présente un aspect en "balle de fusil".

- Il est classé dans le groupe des Rhabdovirus.

Le virus de la rage est constitué par :

- un acide ribonucléique, support de l'information génétique occupant une position médiane,
- une ribonucléoprotéine associée,
- une enveloppe adhérant étroitement à la structure sous-jacente, à la différence des myxovirus, dérivée de la cellule,
- des spicules qui hérissent la surface du virion.



Microscopie électronique schématique du virion rabique.

En 1, enveloppe péricapsidale hérissée de pointes,

En 2, nucléocapside hélicoïdale à acide ribonucléique (ARN).

VIRION RABIQUE OBTENU SUR CULTURE CELLULAIRE APRES PURIFICATION

---—------- Grossissement 680 000

sont les plus dangereuses en raison de la présence dans la salive d'un facteur favorisant la diffusion du virus, la hyaluronidase. Par ailleurs, le chat, le chien provoquent des plaies profondes, anfractueuses assurant une pénétration importante du virus.

La morsure est d'autant plus dangereuse que la région intéressée est fortement innervée (mains, pieds) ou proche des centres nerveux (face, cou...). Les vêtements chez l'homme représentent une barrière artificielle qui épuise la virulence de la salive en "essuyant" les dents.

En principe, la peau saine se comporte comme une barrière infranchissable. Cependant, les nombreuses micro-érosions rencontrées en particulier sur les mains des personnes travaillant à la campagne, des éleveurs, suffisent pour permettre la pénétration du virus. Il est donc parfois difficile d'apprécier exactement la réalité du risque chez l'homme dont les mains ont été simplement au contact de bave.

Il faut aussi citer l'infection "indirecte", modalité beaucoup plus rare de contamination par blessure à l'aide d'objets souillés. Il est classique de citer quelques exemples bien connus :

. celui de la mère d'un enfant mordu par un chien, et qui contrate la rage après avoir coupé le fil avec les dents lors du raccommodage du pantalon, alors que l'enfant reste indemme.

. celui du paysan qui se blesse avec la fourche ayant servi à tuer un chien enragé.

La transmission aérienne n'est possible que lors d'une véritable saturation de l'atmosphère ambiante par des particules virales. L'infection par inhalation s'est révélée être possible lorsque certains mammifères carnivores terrestres tels que le renard, le coyote et la sarigue se sont infectés en respirant l'air des grottes abritant une importante population de chauve-souris (12) (13).

.../...

La voie aérienne représente également un danger pour l'homme. Au Texas, l'infection de divers mammifères a été signalée dans la grotte Frio-Or, deux personnes qui étaient rentrées dans cette grotte sont mortes peu après de la rage (diagnostic confirmé par le laboratoire alors que ni l'une, ni l'autre n'avait été mordue. (12)

L'ingestion de matières virulentes peut aussi dans certains cas, suffire pour assurer la transmission du virus.

Conclusion :

Pour qu'un animal enragé puisse transmettre la rage à l'homme, il faut exiger la conjonction de deux facteurs :

. une salive virulente de l'animal mordeur,

. une brèche cutanée de la personne mordue.

3) Les bases physiopathologiques et immunologiques :

C'est l'un des chapitres sur la rage le plus compliqué et le plus discuté.

Au contraire d'autres maladies infectieuses, les tentatives pour l'immunisation de l'homme contre la rage commencent généralement après exposition de l'individu à l'infection.

Il parait établi que le virus chemine en suivant essentiellement la voie nerveuse, le long des nerfs périphériques, vers l'encéphale.

La preuve d'une virémie notamment très tôt après inoculation de virus rabique à un organisme demeure encore controversée bien que certains auteurs tendent à démontrer le contraire (ZUNKER-KONRAD).

La distance entre le siège de la morsure et l'encéphale explique les variations du temps d'incubation. Mais il faut aussi tenir compte de la richesse d'innervation des zones mordues :

les plaies des mains et des pieds peuvent avoir des temps d'incubation écourtés.

.../...

Comment se déclenche enfin l'encéphalite rabique ? On pourrait penser que celle-ci survient lorsque le virus, après son cheminement le long des nerfs, parvient à l'encéphale : il semble que chez l'animal le virus puisse demeurer quiescent dans le cerveau des animaux infectés, pendant une période plus ou moins longue avant que la maladie se manifeste cliniquement. Le temps d'incubation correspondrait également à une certaine période de quiescence encéphalique. Dans cette éventualité, on ignore pour quelle raison se déclenche l'encéphalite rabique.

Pour d'autres auteurs (6), le délai chez l'homme nécessaire au virus pour pénétrer le nerf serait très long et correspondrait à la plus grande partie de la période d'incubation. Le virus demeurerait ainsi longtemps au niveau de la porte d'entrée avant de pénétrer le nerf. Il est alors difficile d'imaginer les relations entre cellules et virus : ce dernier serait soit en éclipse, soit sous une forme échappant à nos moyens d'investigation actuels.

La vaccination antirabique profite de la longueur de l'incubation pour prévenir le développement de la rage. C'est un procédé unique dans le domaine de l'immunologie puisque le traitement débute après l'infection. Ce procédé a été introduit par Pasteur, il y a bientôt 90 ans, et si avec le temps, les méthodes de préparation ont été modernisées, le principe de son application est resté le même. Aucun des vaccins actuellement utilisés pour le traitement de l'homme n'est capable de protéger les animaux expérimentalement infectés de rage si le traitement débute plusieurs heures après l'infection. Pasteur lui-même n'a jamais pu démontrer expérimentalement que le traitement utilisé chez Joseph Meister et qui depuis a été répété des milliers de fois chez les individus exposés, a vraiment été efficace : la morsure d'un animal enragé n'est pas toujours infectante.

Seules les données statistiques et les observations accumulées dans le monde entier permettent de dire que ce traitement semble être effectif.

.../...

Les anticorps neutralisants dont l'apparition est déclenchée par la vaccination ne sont pas synonymes d'anticorps immunisants et l'on en veut pour preuve la constatation au moment de la mort d'un enragé, d'un taux élevé de ces anticorps vaccinaux dans le sang (63).

Le malade n'a reçu ni vaccination, ni sérothérapie. Le niveau d'anticorps a augmenté progressivement pour atteindre le maximum immédiatement avant la mort (Tableau n° 3).

Jour de la maladie	Anticorps neutralisants		Anticorps lytiques
	Titrage sur souris	Inhibition de fluorescence	
5	2	10	4
9	4	10	4
11	8	50	4
14	200	1000	16
16	400	1500	64
19	560	1000	128

Tableau n° 3 :

Présence d'anticorps spécifiques dans un cas de rage humaine

Ce phénomène a pu être reproduit expérimentalement chez des souris en inoculant différentes souches de virus rabique et en mesurant le niveau d'anticorps neutralisants dans les jours précédents la mort.

Ainsi peut-on se demander quel est le rôle des anticorps neutralisants dans la pathogénie de la rage et dans le mécanisme de protection ?

.../...

La protection par le vaccin administré après l'infection ne peut pas être complètement expliqué par une réponse de type humoral. Une stimulation active des cellules de tout le système réticulo-endothélial, et probablement l'induction d'interferon seraient indispensable pour assurer le maximum de protection.

B) La conduite thérapeutique :

La décision du traitement est dominée par le problème de l'appréciation du risque de contamination qui repose sur les différentes bases que nous venons d'énoncer. Nous ne disposons d'aucun traitement curatif de la rage déclarée chez l'homme, qui est toujours mortelle. Notre action est purement préventive et doit s'exercer dès que la possibilité d'une contamination a été évoquée.

Elle comprend :

- les soins immédiats des blessures,
- la décision thérapeutique qui peut conduire à une mise au traitement antirabique sans attendre les résultats de l'observation vétérinaire ou des examens.

Toutefois, ces résultats permettront d'arrêter la thérapeutique antirabique au bout de 5 jours si la notion de rage n'est pas confirmée chez l'animal en cause.

.../...

1) Soins des plaies et blessures :

Ils comportent :

a) le lavage soigneux de la plaie à l'eau savonneuse et qui peut jouer un grand rôle dans la décontamination du fait de la fragilité du virus.

b) l'application d'eau de Javel, d'ammonium quaternaire, éther ou autre désinfectant.

c) L'infiltration éventuelle des tissus lisés avec du sérum ou des globulines antirabiques.

d) Le parage de la plaie mais sans suture. Elle sera pratiquée secondairement 48 heures après.

e) La protection antitétanique et une couverture antibiotique si nécessaire.

Ces 5 gestes peuvent et doivent être pratiqués par tout praticien généraliste ou dans tout établissement hospitalier.

Le sujet mordu doit être dirigé d'urgence sur le centre antirabique agréé le plus proche.

2) La décision de mise au traitement antirabique :

Elle est prise sous la responsabilité du médecin spécialiste.

Le traitement général est essentiellement basé sur la gravité de la morsure qui peut être appréciée ainsi : (15)

- Gravité 0 : Léchage d'une peau saine.
- Gravité 1 : Léchage d'une peau excoriée.
- Gravité 2 : Léchage d'une plaie de la face ou des doigts ou morsure ou griffure superficielle du tronc ou des membres.

.../...

- Gravité 3 : Morsures superficielles mais multiples des mains, des pieds ou des organes génitaux, ou morsure profonde mais unique du tronc ou des membres.

- Gravité 4 : Morsures profondes mais multiples de la tête, des mains ou des pieds. Ou toute lésion causée par un mammifère sauvage.

On voit que le seul léchage d'une peau saine est côté 0 puisque le traitement est nul. Pour le reste, la gravité dépend plus particulièrement de 4 facteurs :

- du nombre des blessures, puisque lorsqu'elles sont multiples, il faut compter un degré de plus,

- de leur profondeur, puisque lorsqu'elles ne sont pas superficielles, il faut chiffrer un degré de plus,

- de leur siège, car les plaies de la face, des doigts et des orteils, zone très finement invervées et très différenciées, sont estimées un degré de plus,

- de l'animal mordeur, et il faudra donner une gravité 4, chaque fois que le mordeur sera un animal sauvage quelle que soit la lésion.

Soulignons que la notion de temps écoulé depuis l'exposition joue un rôle considérable, a une grande valeur pronostique et conditionne l'attitude thérapeutique, Plus le traitement antirabique est instauré tardivement, plus faibles sont les chances d'arrêter une rage en incubation.

Le traitement général découle donc de ces estimations :

.../...

Gravité 0	Pas de traitement	
Gravité 1 ou 2	Si l'animal suspect s'avère non enragé, Si l'animal suspect devient enragé ou s'il est inconnu ou s'il a été abattu	on arrête au 5è j. on vaccine
Gravité 3 ou 4	Si l'animal suspect s'avère non enragé Si l'animal suspect devient enragé ou s'il est inconnu ou s'il a été abattu	on arrête au 5è j. sérum puis vaccin
Gravité 4	Si l'animal sauvage a été abattu et son cerveau examiné	sérum puis vaccin mais stop au 5è j. si pas de rage

Le problème de l'indication du traitement antirabique est de cerner d'aussi près que possible la probabilité de la contamination et son importance.

Quant au choix du traitement (vaccinal ou serovaccinal), il est surtout fonction de la gravité de la contamination et de la date de la morsure (pas de sérum au delà de 72 heures).

Nous avons essayé de codifier dans un tableau les indications du traitement antirabique en tenant compte des divers facteurs que nous venons d'exposer.

Les indications du traitement sont donc très logiques. S'il faut s'abstenir devant une morsure de gravité 0, il est évident qu'il faut traiter par vaccin toute morsure classée 1 ou 2 et par sérum puis

.../...

vaccin toute morsure classée 3 ou 4.

Mais ces indications peuvent être révisées dès le 5ème jour. Le vétérinaire est en mesure d'affirmer, dès ce moment, que l'animal mis en observation n'est pas enragé. Si la bête a été abattue, le laboratoire est en mesure d'affirmer que le cerveau examiné ne révèle aucun corps de Negri. Il est donc possible de suspendre alors le traitement.

3) Les modalités du traitement :

a) Le sérum antirabique dont nous venons de voir les indications est un sérum purifié et concentré provenant de chevaux hyperimmunisés avec le virus fixe de la rage, souche Pasteur. On injecte 30 à 40 ml généralement chez l'adulte en intramusculaire puisque la dose est fonction du poids. La méthode de Besnedka évite les accidents sériques. Elle peut être accompagnée d'antihistaminiques mais pas de corticoïdes qui neutralisent l'action du sérum antirabique.

On sait depuis les remarquables travaux de Baltazard et Bahmanyar (1955) à l'institut Pasteur d'Iran (Bull. OMS) que le serum antirabique ne peut, à lui seul, prévenir le développement de la rage ; mais associé à la vaccination, il peut en réduire les échecs en cas de contamination grave, à condition d'être administré de toute urgence et au plus tard dans les 72 heures après la morsure (Voir tableau 4).

Cependant le sérum antirabique actuel, d'origine animale, peut entraîner des accidents anaphylactiques malgré sa purification. Aussi depuis l'usage des nouveaux vaccins obtenus sur lignées cellulaires très immunogène et d'une parfaite inocuité, on s'efforce d'obtenir plutôt des gamma-globulines humaines spécifiques antirabiques, extraites à partir de donneurs ayant subi une immunisation antirabique entretenue régulièrement.

.../...

PERIODE	METHODE DE TRAITEMENT	NOMBRE de SUJETS TRAITES	NOMBRE de DECES	% de DECES	RAGE CONFIRMEE					
					Nbre de sujets	Décès	% de Décès	Blessures tête cou	Décès	% de Décès
1930-45	Vaccin seul	370	44	12	167	44	26	96	38	40
1950-53	Vaccin seul Retard plus de 9 jours	112	22	19,6	63	22	24,9	36	19	52,7
1964	Sérum + Vaccin + Rappel	2771	7	0,26	90	7	1,28	767	7	1,09

Tableau n° 4 :

Etat actuel du traitement en IRAN - A. Sabeti

(Journées médicales franco-iraniennes : 17-27 novembre 1973 Téhéran)

La séro-vaccino-thérapie a réduit la mortalité des gens mordus à la tête et au cou de 40 % à 1,09 %.

Une récente étude a été faite par Bahmanyar et Koprowsky (8) en Iran sur la protection par le sérum antirabique et par vaccin obtenu en cellules diploïdes humaines des personnes sévèrement exposées à la rage. 45 personnes sévèrement mordues par des chiens et des loups authentiquement enragés ont été traitées à l'aide d'une séro-vaccination. Aucun effet adverse post-vaccinal n'a été observé et le traitement a été totalement efficace.

Ces auteurs recommandent donc très fermement l'emploi de sérum rabique ou mieux d'immunoglobuline rabique d'origine humaine afin de conférer une immunité passive durant la période critique après exposition.

b) Les modalités du traitement vaccinal ont été considérablement variées depuis Pasteur qui pratiquait 14 injections avec des moelles de virulence croissante. Certains protocoles ont comporté jusqu'à 30 et même 40 injections (voir chapitre sur les vaccins). Selon les modalités recommandées par les experts de l'O.M.S., le traitement vaccinal classique comporte 14 injections sous cutanées, à raison d'une par jour, sans interruption, effectuées dans la région périombilicale, avec rappels obligatoires aux 30è et 90è jours après la morsure.

Mais à la suite de contrôles sérologiques effectués par Gamet et Atanasiu en 1971 chez les sujets vaccinés avec le vaccin de l'institut Pasteur préparé sur souriceau, contrôles confirmés par Lavillaureix et Coll (1974) et par Germain, Strady et Coll (1973), ce schéma a pu être raccourci à 7 injections primaires sous condition d'effectuer un rappel supplémentaire le 10è jour.

Schéma vaccinal :

1 injection de 2 ml sous cutané à J1, J2, J3, J4, J5, J6, J7

1 injection de rappel de 0,25 m en intradermique à J10, J14, J30, J90

.../...

Par ailleurs, les travaux de Bahmanyar (1972) et de Soulebot (1974) et les nombreux contrôles sérologiques effectués depuis, avec le nouveau vaccin de l'Institut Mérieux préparé sur cellules diploïdes humaines montrent que l'on peut diminuer le nombre d'injections à 6.

Schéma vaccinal :

1 injection de 1 ml sous cutanée à J0, J3, J7, J14

1 injection de rappel de 1 ml sous cutanée à J30, J90.

c) Incidents ou Accidents des vaccins

- Les réactions locales :

Avec le vaccin Pasteur, ces réactions sont très fréquentes, mais bénignes : rougeur, indurations, parfois placards inflammatoires douloureux, souvent prurit au point d'injection. Ces incidents parfois pénibles n'occasionnent jamais l'interruption du traitement. Ils relèvent d'une thérapeutique locale et générale par les antihistaminiques de synthèse.

Avec le vaccin de l'Institut Mérieux, les réactions locales sont beaucoup plus rares.

- Les réactions générales :

Des accidents allergiques certains généralisés fébriles ou non, ou des poussées fébriles plus ou moins discrètes peuvent survenir même en dehors de toute sérothérapie. Ces manifestations sont habituellement bénignes et beaucoup plus rares avec les vaccins cellulaires.

Seuls sont graves, en définitive, les accidents neurologiques heureusement assez rares, induits par le vaccin de l'Institut Pasteur (55).

C) Bilan d'activité du Centre Antirabique de Dijon de 1974 à 1976 :

1) La vaccination antirabique après contamination.

Depuis 1974, on assiste à une progression rapide du nombre des personnes vues en consultation qui passe de 191 au premier semestre 1974 à 421 au deuxième semestre 1974 pour se stabiliser ensuite à 375,

.../...

422, 390 en 1975 et au premier semestre 1976.

Les personnes traitées sont moins nombreuses mais leur nombre évolue parallèlement au nombre de personnes vues en consultation dans une proportion de 1/2 environ (voir schéma n° 8).

L'apparition du vaccin sur culture cellulaire de l'Institut Mérieux, d'une parfaite inocuité, immunogène et proposé selon un schéma thérapeutique simplifié nous explique la prédominance de traitements antirabiques avec ce vaccin plutôt qu'avec le vaccin de l'Institut Pasteur (voir schéma n° 8).

2) La vaccination antirabique avant contamination.

Le vaccin sur cellules diploïdes humaines de l'Institut Mérieux est particulièrement indiqué pour la protection avant contamination étant donné l'absence de substance nerveuse dans le vaccin et l'excellente réponse immunitaire obtenue avec seulement deux injections. (46).

Ce vaccin est utilisé à titre préventif depuis Juillet 1973 à raison de 2 injections sous cutanées de 1 ml espacées de 4 semaines et un rappel un an après.

La bonne tolérance et l'efficacité de cette vaccination permet son extension contrôlée à tous les sujets qui réellement ou fréquemment sont exposés à une contamination.

Il est évident qu'une vaccination étendue n'est pas souhaitable car elle risquerait de conduire au relachement des mésures prophylactiques et à une augmentation des risques chez les non vaccinés.

Dans le cadre du Centre antirabique de Dijon, les vaccinations préventives ont débuté en Juin 1974. Le nombre de vaccinés a fait

.../...

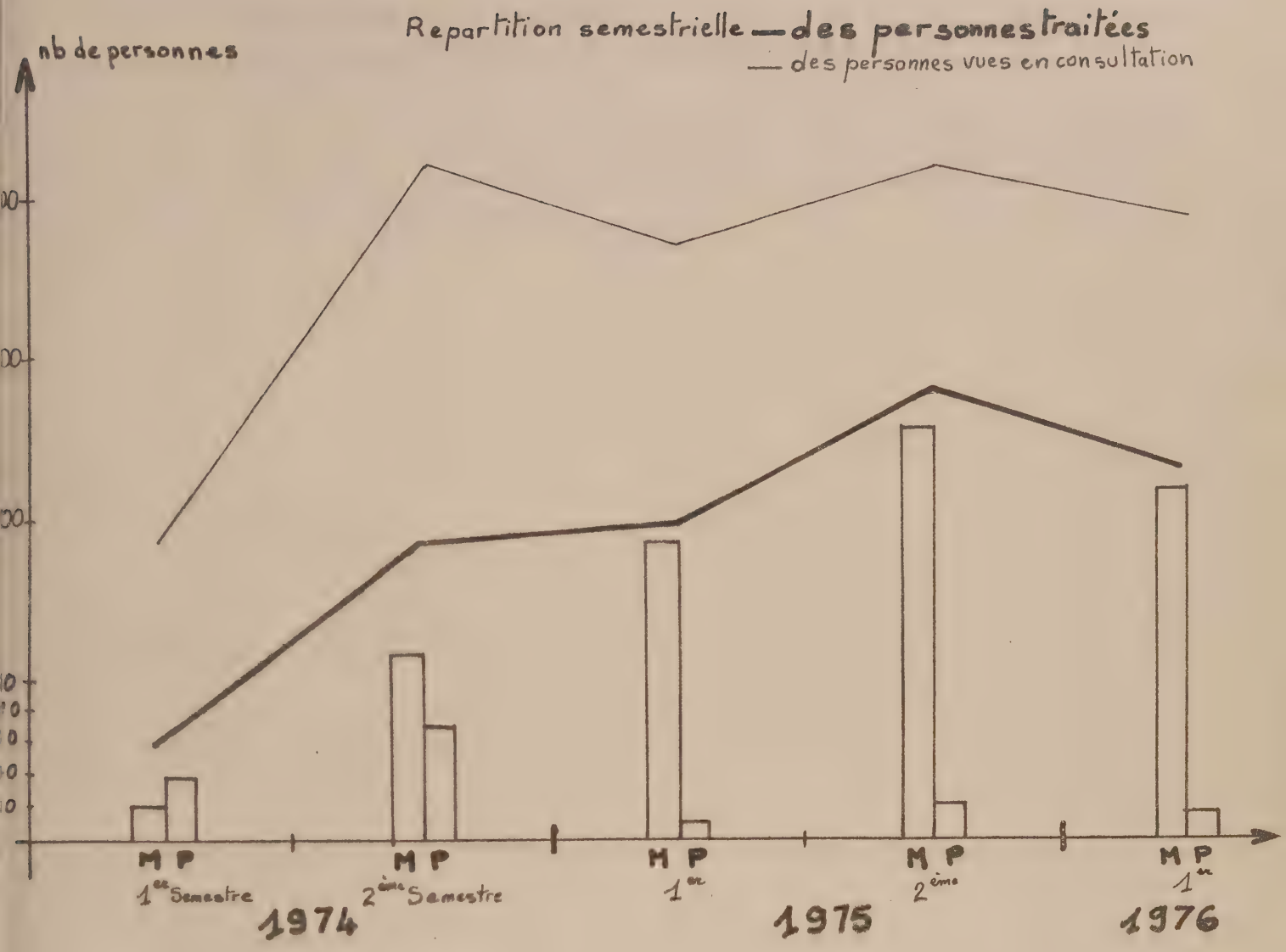


Schéma n° 8 :

Un consultant sur deux reçoit le traitement antirabique :

- soit avec le vaccin de l'Institut Merieux (M),
- soit avec le vaccin de l'Institut Pasteur (P).

un bond durant le 1er semestre 1975, période durant laquelle le front de l'enzootie rabique est au coeur du département.(voir fig. n° 9).

La répartition des sujets vaccinés selon leur profession nous montre que ce sont les cultivateurs qui sont le plus exposés au risque rabique (voir fig. n° 10).

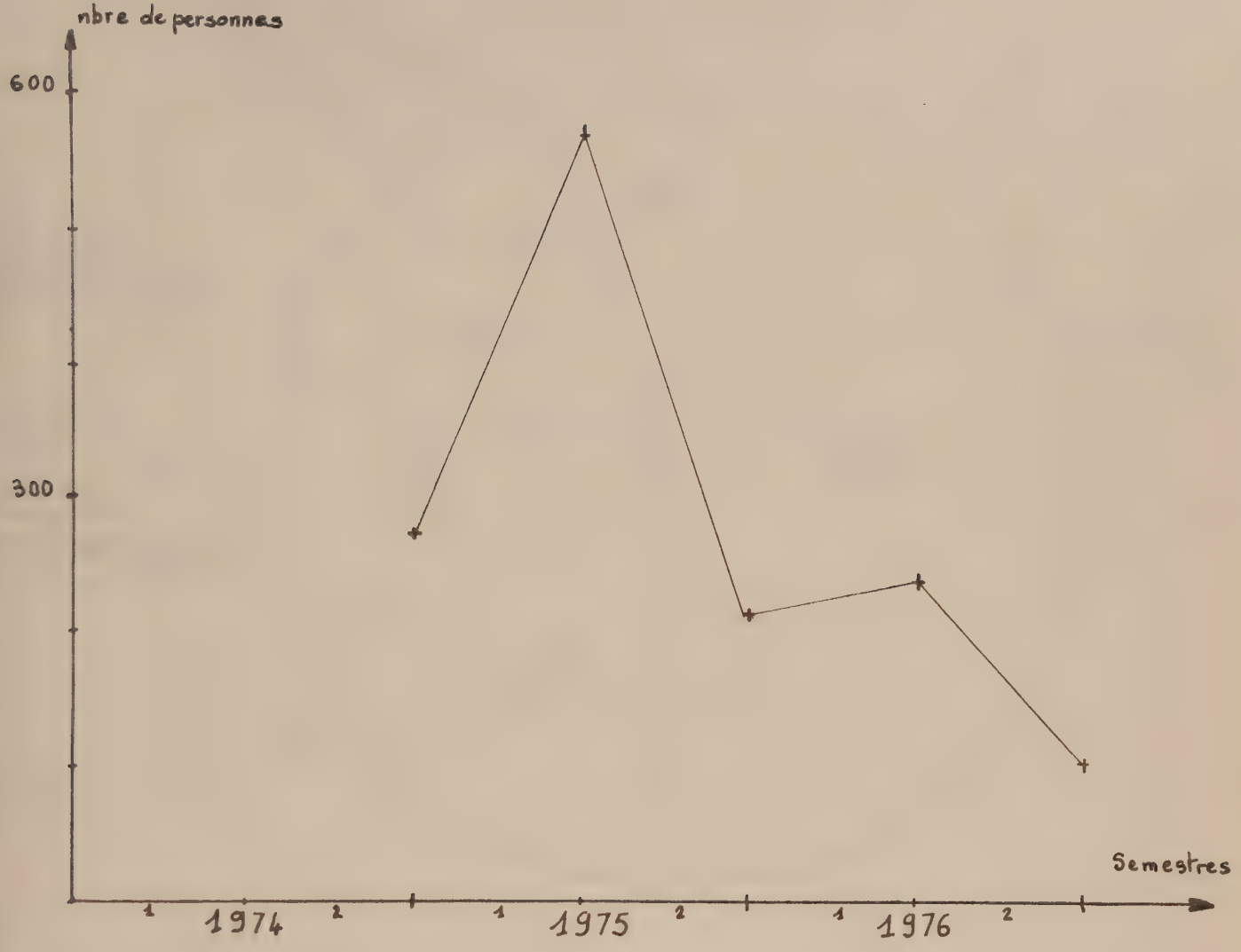


Figure n° 9 : Distribution semestrielle du nombre de personnes vaccinées préventivement.

Prédominance du nombre de vaccinés durant le 1er semestre 1975 : le front de la rage est au coeur du département.

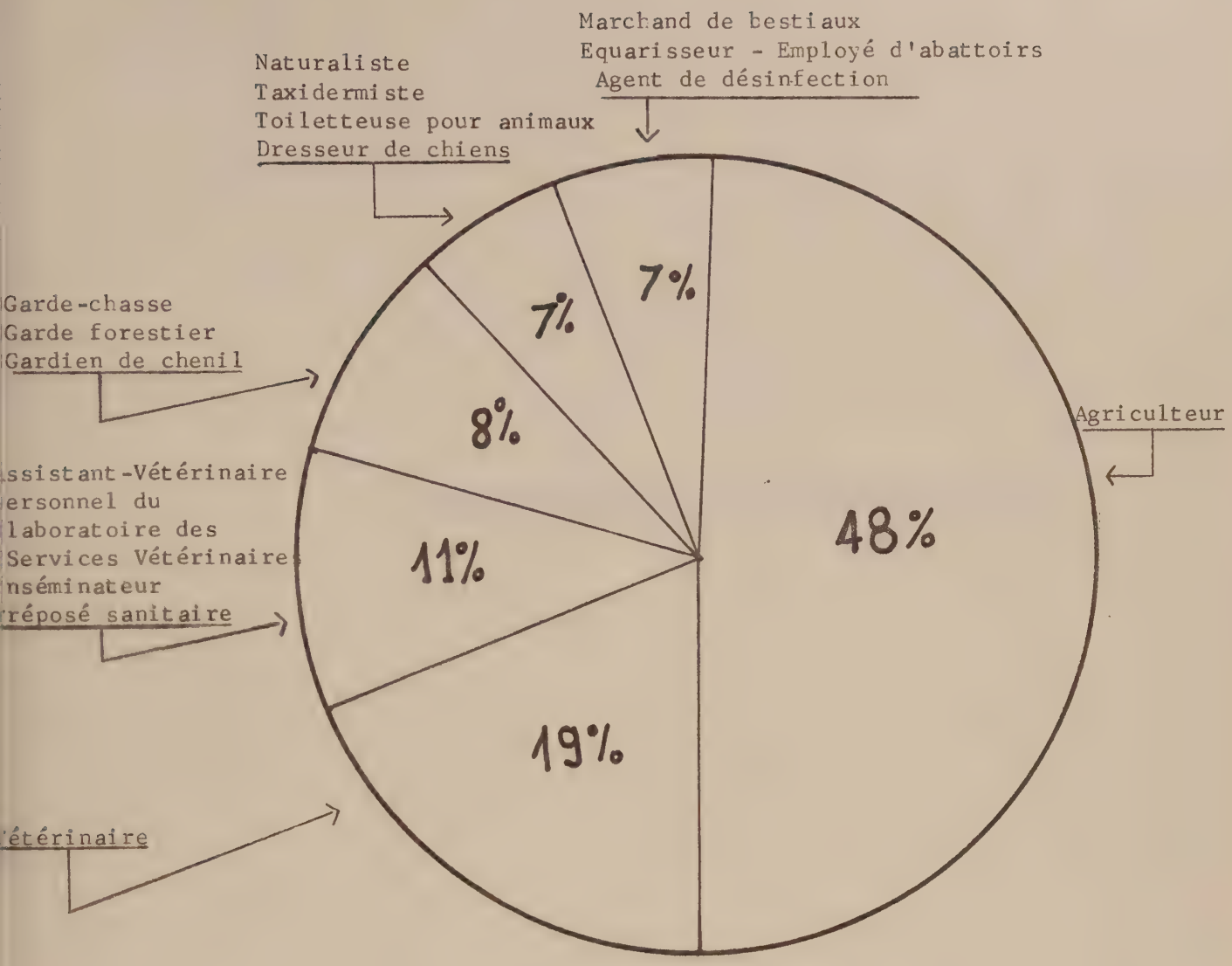


Figure n° 10 : Répartition professionnelle des vaccinations préventives.

Le risque rabique est prédominant chez les cultivateurs.

LES VACCINS ANTIRABIQUES (64)

La vaccination antirabique ou plus exactement le traitement prophylactique à l'aide de la vaccination est un procédé unique dans le domaine de l'immunologie du fait que c'est seulement après l'infection que le traitement débute.

La base de l'immunisation, après exposition, contre la rage a été établie par L. Pasteur et appliquée par lui-même pour la première fois en 1885 à l'homme.

Son procédé consiste en l'emploi d'une souche virale rabique atténuée ou plutôt modifiée du "virus fixe" comme antigène. Bien que cette souche virale historique a été employée pour la production du vaccin rabique, à partir du tissu cérébral, pendant près de 9o ans dans la majorité des pays, les procédés de sa production et de son inactivation, le volume par dose et le nombre de doses considéré comme nécessaire pour la protection ont subi des changements considérables depuis l'époque de Pasteur.

Nous passerons en revue les nombreux vaccins rabiques qui ont vu le jour depuis cette époque historique avant d'aborder les vaccins modernes obtenus par multiplication du virus en cultures de cellules.

Les vaccins antirabiques seront classés en fonction du mode de production du virus car il détermine une grande partie des propriétés non spécifiques du vaccin.

.../...

Nous envisagerons ensuite les différents vaccins selon leur nature :

- vaccins à virus vivant
- vaccins à virus tué.

LES DIFFERENTS VACCINS ANTIRABIQUES

A) LES VACCINS A BASE DE TISSU NERVEUX D'ANIMAUX ADULTES

1) Les moëlles désséchées :

La méthode de Pasteur (40) : le principe de cette méthode, qui fut donc la première appliquée à l'homme, consiste en l'injection quotidienne de fragments de moelles de lapins rabiques (inoculés avec le virus fixe de Pasteur) atténuées par vieillissement et dessication à + 22°c, en présence de potasse caustique, et à l'obscurité. Ces fragments sont administrés selon un mode de virulence croissante, en commençant par les moelles les moins virulentes. Cette méthode a été plusieurs fois modifiée par Pasteur lui-même, à cause des échecs du traitement survenus dans le cas de morsures graves.

Dans la dernière modalité retenue, le traitement comporte une injection quotidienne pendant 14 jours, dans les cas bénins, mais une injection journalière pendant 25 jours, en cas de morsures graves. L'âge des moelles est de 4 jours, en début de traitement, puis de 2 jours à la fin du traitement.

Cette méthode utilisée de très nombreuses années par l'Institut Pasteur de Paris, a donné des résultats relativement satisfaisants. Cependant, si elle peut être mise en oeuvre dans un institut bien organisé, elle ne peut être employée dans des régions moins favorisées. Abandonnée par tous les pays occidentaux, la vaccination pastorienne s'est maintenue jusqu'à ces toutes dernières années en Extrême Orient et notamment au Japon (50).

.../...

2) Les moëlles diluées :

La méthode des dilutions de Högyes (26) : HOGYES fut le premier à avoir, dès 1888, fondé l'atténuation du virus rabique sur un autre procédé que la dessication. La méthode qu'il préconisa consistait à diluer une émulsion de moelle virulente (virus fixe) jusqu'au moment ou l'injection de cette dilution est incapable d'induire la rage. En cours de traitement, on injecte des dilutions de titre croissant, le traitement étant terminé par des injections pathogènes pour toute personne à qui le traitement n'aurait pas été effectué depuis le début. De nombreux instituts ont obtenu des résultats favorables avec cette méthode. D'autres instituts moins heureux, eurent à déplorer un nombre relativement important d'accidents.

3) Les moëlles glycérinées : (64)

a) La méthode de Calmette. Elle permet de conserver la glycérine des moelles arrivées au degré d'optimum d'atténuation. En cours de traitement, il n'est plus nécessaire de sacrifier quotidiennement des lapins. Ce principe a eu l'avantage de permettre les premiers traitements ambulatoires. Dans cette méthode, le rôle de la glycérine est de conserver et non d'atténuer les moelles.

b) La méthode de Philipps. Une émulsion d'encéphale de lapin rabique est conservée dans la glycérine à la température de -2°c. On utilise, pour le traitement, des dilutions de titre croissant. D'où le nom de "méthode de Högyes-Philipps" qu'on retrouve dans la littérature.

c) La méthode de Remlinger : moelles immergées dans de la glycérine, le traitement débutant par des moelles de 25 jours pour finir par les plus récentes.

.../...

4) Les vaccins phéniqués :

Dans cette gamme de vaccins est mise à profit la propriété du phénol d'atténuer le virus rabique sans le détruire.

a) La méthode de Fermi : le vaccin est une émulsion à 5 p 100 de matière cérébrale de lapin ayant succombé au virus fixe, souche Louis Pasteur, additionnée d'acide phénique dans la proportion de 1 p 100 et inactivée par passage en étuve à + 20° c pendant 24 heures. La virulence résiduelle est titrée par inoculation intra-cérébrale à la souris. Le vaccin de Fermi a été utilisé en France jusqu'à ces dernières années. Il est encore largement employé dans le monde avec de bons résultats. (19).

b) La méthode Semple : Elle fut utilisée sur une très large échelle jusqu'en 1957 aux Etats-Unis. Le vaccin est une émulsion à 2 p 100 de substance cérébrale virulente phéniquée à 1 p 100. L'atténuation par le phénol est complétée par une inactivation par la chaleur à + 37° c. Le vaccin est, en principe, totalement avirulent. (57).

c) Le vaccin inactivé par le rayonnement ultraviolet : c'est une variante du vaccin précédent qui a été employé notamment au Japon.

5) Les vaccins éthérisés :

Le Dr Roux dans des expériences inédites citées par Remlinger, a le premier l'idée d'atténuer le virus rabique au moyen de l'éther. Hempt reprend cette technique dès 1925 et son vaccin sera largement employé en Europe pendant de longues années. (25).

6) Le vaccin inactivé par la beta-propiolactone :

Préparé par l'Institut Pasteur de Paris, ce vaccin consiste en une émulsion de cerveau de jeune mouton, inoculé par la souche Louis Pasteur, inactivé par la beta-propiolactone, présenté sous forme lyophilisée. Ce vaccin est injecté par voie sous-cutanée à la dose de 5 ml (2,5 ml chez l'enfant) par jour, pendant 14 jours. Deux rappels sont pratiqués, l'un 15 jours, l'autre 90 jours après la

.../...

dernière injection. Ce vaccin présente sur tous les précédents, le gros avantage d'être lyophilisé : sa durée de conservation est très supérieure à celle des vaccins liquides.

Tous ces vaccins sont à utiliser après la morsure. Ils ne sont pas tous inoffensifs.

		% de rage chez les malades traités	% de complications neurologiques
1885	Vaccin historique moelle dessechée 15 à 1 jour 4 - 2 jours	 0,8 0,22	 0,003
1908	Vaccin SNC adulte mixte type ferme	0,04	0,02
1911	Vaccin SNC adulte inactivé type Semple	0,03-0,05	0,02

Efficacité et innocuité de ces vaccins rabiques (37)

B) VACCINS OBTENUS A PARTIR DE TISSU NERVEUX D'ANIMAUX NOUVEAU-NES

Depuis une vingtaine d'années, on a pensé qu'on aurait moins d'accidents immunoallergiques avec des vaccins préparés sur tissu nerveux d'animaux nouveau-nés. Ce tissu en effet est dépourvu du facteur encéphalitogène mis en évidence au niveau du tissu cérébral adulte (27- 41).

.../...

	Vaccin bivalent mort 5 à 1 jour 4 à 5 jours	
	type Lorne	

1) Le Vaccin de Fuenzalida et Palacios : (20)

Suspension à 1 p 100 de cerveaux de souriceaux âgés de 5 jours, inoculés par la souche Louis Pasteur. L'atténuation est faite par les ultraviolets. Ce vaccin est employé en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

2) Le Vaccin de Karakujumcan, Pariz et Solov'ev : (32)

Suspension à 10 p 100 de cerveaux de ratons, âgés de 4 à 7 jours, inoculés par le virus fixe. Cette préparation est phéniquée à 0,5 pour 100 lyophilisée.

3) La méthode de Svet-Moldavskij et Coll : (61)

Ces auteurs se sont attachés à préparer un vaccin, à partir de tissus nerveux d'animaux nouveau-nés, afin d'éliminer tout risque encéphalitogène. Ils sont les précurseurs des auteurs précédents.

4) le Vaccin actuel de l'Institut Pasteur :

Ce vaccin est préparé à partir de cerveaux de souriceau nouveau-né inactivé par la beta-propiolactone. Ce vaccin lyophilisé ne contient au maximum que 1,5 % de substance nerveuse. Il est actuellement utilisé pour la vaccination avant ou après morsure. Il fera l'objet de notre étude dans le chapitre suivant.

C) LES VACCINS AVIANISES

Dans le but de réduire les accidents de vaccination liés aux injections de substance cérébrale, on a cherché à cultiver le virus rabique non plus dans le névraxe de divers animaux, mais en oeuf embryonné.

1) Vaccins préparés avec la souche de virus Flury :

On en distingue deux types par les nombres de passages sur oeufs embryonnés.

.../...

a) Vaccin Flury L.E.P. (low egg passage). La souche de virus rabique a subi 40 à 60 passages sur oeufs embryonnés. Pathogène pour la souris ce vaccin est avirulent pour le lapin et le chien. Il est utilisé en médecine vétérinaire pour la vaccination des chiens adultes.

b) Vaccin Flury H.E.P. (high egg passage). La souche est passée 180 fois sur oeuf embryonné. De ce fait, il est devenu avirulent pour le souriceau nouveau-né. Vaccin largement utilisé en pratique vétérinaire, chez l'homme il a été utilisé en pré-exposition mais avec des résultats plus que douteux et a été déconseillé par l'O.M.S.

2) Vaccins préparés avec la souche Kelev :

La souche a été passée 60 à 70 fois sur oeufs de poule embryonnés. Non pathogène pour le lapin en intracérébrale, virulent pour le souriceau nouveau-né. Vaccins utilisés chez les chiens et les bovins.

En France, ces différents vaccins d'ovoculture, à virus vivant, n'ont jamais été employés chez l'animal. Tant que la France était indemne de rage, il apparaissait souhaitable en effet de ne pas y introduire de virus rabique même atténué. Après la réapparition de l'enzootie rabique dans notre pays, cette décision a été maintenue et récemment confirmée dans la mesure où l'on dispose de bons vaccins à virus inactivé qui ont par ailleurs le mérite de mieux résister à des conditions favorables de conservation.

3) Vaccins sur embryons de canard : (48)

Ce vaccin étudié par Powell et Culbertson inactivé par la beta-propiolactone est présenté lyophilisé. Utilisé chez l'homme, Prussin et Katabi ont constaté qu'il n'était pas dépourvu de risque encéphalitogène, dans une proportion bien moindre cependant que les vaccins préparés sur tissu nerveux.

.../...

C'est le vaccin le plus utilisé aux Etats-Unis tant pour les vaccinations avant exposition que pour les vaccinations après exposition. Son principal inconvénient est d'entraîner d'importantes réactions allergiques locales dues aux protéines d'oeufs ou même générale de type anaphylactique.

On relève (50) :

- sur 474 000 vaccinations après exposition
  100 % de réactions locales,
  5 neuropathies,
  4 myélites,
  4 encéphalites dont 2 décès,
  1 purpura.
- sur 1 679 vaccinations avant exposition
  67 % de réactions locales,
  33 % de signes généraux,
  0,9 % d'anaphylaxie.

D) LES VACCINS DE CULTURES CELLULAIRES

Ces vaccins sont cultivés sur les différents types de cellules habituellement employés en virologie. Leur intérêt réside dans le fait que les cultures cellulaires sont, contrairement aux broyats d'embryon d'oiseau, totalement dépourvues de cellules nerveuses. Il n'y a donc pas de facteur neuro-toxique et le risque encéphalitogène est nul.

Il existe trois types de cultures cellulaires :

- les explants primaires,
- les lignées continues,
- les cellules diploïdes.

.../...

1) Les cultures d'explants primaires :

C'est Kissling (33) qui, le premier, il y a 15 ans a réussi à cultiver le virus de la rage sur des tissus non nerveux. Ensuite Fenje (18) a infecté une culture de cellules rénales de hamster par le virus fixe, souche S.A.D. Le vaccin est préparé à partir du liquide surnageant inactivé par la formaldéhyde.

Un autre vaccin préparé à partir de la même culture cellulaire, infectée par la souche C.V.S. a été étudié par Kissling et Reese.

Une culture de fibroblastes de poulets infectée par la souche Flury H.E.P. est utilisée par Ruegsegger et Sharpless (56), qui préparent ce vaccin avec le liquide surnageant. Ce vaccin a été expérimenté chez des hommes volontaires : presque tous possédaient, après injection de rappel, un titre significatif d'anticorps.

Abelseth (1-2-3) reprend la souche de Fenje et la cultive sur embryon de poulet puis sur des cultures cellulaires de rein de porc. Le vaccin, ainsi préparé, souche ERA, se caractérise par un haut pouvoir antigénique supérieur aux vaccins Flury. Ce vaccin est très utilisé chez le chien et le bétail.

2) Les lignées continues :

Petermann et Col (42-43-44) ont adapté le virus fixe, souche Wistar Institute (Philadelphie) à une lignée de fibroblastes de hamsters. Après 72 heures, alors que le titre de virus est maximum, ils inactivent le liquide surnageant par action de la beta-propiolactone associée à la chaleur. Présenté lyophilisé, ce vaccin est réservé à usage vétérinaire.

.../...

3) Les cultures de cellules diploïdes :

Wiktor, Fernandes et Koprowski (67) ont infecté des cultures de cellules diploïdes humaines (lignée WI-38) par différentes souches de virus fixe, telles les souches C.V.S., Flury H.E.P., Pitman Moore. La suspension virale du liquide surnageant a été inactivée par association formol-chaleur, ou beta-propiolactone. Essayés chez le singe (68), ces vaccins ont déterminé l'apparition d'anticorps dont le titre le plus élevé a été obtenu par le vaccin préparé à l'aide de la souche Flury, ou la souche P.M. Donnée après inoculation de virus des rues, une seule injection de ce vaccin a empêché la mort de sept singes sur huit.

Les essais chez l'homme du vaccin de rage en cellules diploïdes humaines sont en plein développement. Ils ont commencé en Iran (7) et ont été poursuivies aux USA (31), en France (16), en Allemagne (34), au Mexique (11) et toute une série d'autres pays.

De toutes ces études retenons la publication de Wiktor (69), le promoteur de la méthode, portant sur 16 volontaires. Ces conclusions sont les suivantes :

- pas de réactions générales,
- les réactions locales sont minimes,
- l'effet de rappel est excellent chez les sujets ayant déjà été vaccinés par un autre vaccin,
- sur les 8 sujets non immunisés antérieurement, 5 présentent des anticorps en titre suffisants 7 jours après une seule injection, 3 atteignent ces taux 21 jours après la deuxième injection.

Ce nouveau vaccin fera l'objet d'une étude dans le prochain chapitre.

.../..

LES VACCINS ANTIRABIQUES VIVANTS ET INACTIVES (58)

Après avoir exposé les différentes sortes de vaccins en fonction du mode de production du virus nous allons envisager un deuxième critère qui permet de classer les vaccins antirabiques selon leur nature en vaccins à virus vivant ou à virus tué.

Dans le cas de la rage, il convient d'ajouter une autre classe : les vaccins à "virus partiellement tué" ou à "virulence résiduelle".

1) Les vaccins à virulence résiduelle ou type Fermi :

Comme nous l'avons vu précédemment ce vaccin conserve une virulence résiduelle. C'est à cette virulence résiduelle qu'était attribuée l'activité du vaccin. Les dangers inhérents à l'emploi de substance cérébrale sont ici accrus du fait de la présence de virus vivant. Il s'agit, bien entendu, de virus rabique fixe, mais on sait que ce virus reste dangereux s'il est inoculé en quantité tant soit peu importante.

Ce risque potentiel s'est malheureusement concrétisé à plusieurs reprises et, en particulier, à Fortaleza, ville du Nord-Est du Brésil, où l'on a eu à déplorer 18 morts consécutives à l'inoculation du vaccin en 1960. On conçoit aisément que le Comité des Experts de l'O.M.S. recommande qu'on abandonne la production des vaccins de type Fermi qui contiennent du virus vivant résiduel.

2) Les vaccins à virus vivant :

Ces vaccins contiennent du virus rabique vivant, virus qui doit être susceptible de se multiplier chez l'individu vacciné. Les souches de virus utilisées ont été modifiées de telle sorte que leur pouvoir pathogène soit réduit. Cette modification est obtenue par passages successifs sur oeufs embryonnés (Souche Flury LEP, HEP,

.../...

souche Kelev), sur oeuf et sur culture de cellules (souche ERA). Il subsiste néanmoins, pour toutes ces souches une neuro-virulence résiduelle plus ou moins importante. Ainsi la souche Flury LEP ne peut être employée chez les jeunes chiots, les chats ou les bovins auxquels elle risque de donner la rage, par voie intramusculaire, et tue trois chiens adultes sur quatre par voie intracérébrale. La souche ERA tue, par voie intracérébrale, dans 50 % des cas, les chiots de 4 semaines et s'avère pathogène pour la souris, le cobaye et le hamster par voie intramusculaire.

Malgré ces inconvénients, un certain nombre de pays autorisent pour la vaccination des animaux, l'emploi des vaccins vivants, soit parce qu'ils estiment leur utilisation plus économique, soit parce qu'ils considèrent qu'ils confèrent une immunité plus solide et plus durable que les vaccins à virus tué.

Il en est résulté l'apparition de rage post-vaccinale, en particulier par erreur chez des animaux sensibles.

3) Les vaccins à virus tué :

Les vaccins à virus tué peuvent être distingués, en dehors du substrat de production, selon le processus utilisé pour faire disparaître l'infectivité du virus.

Ainsi fait-on appel à des agents :

- physiques : rayonnements ultra-violet, chaleur,
- chimiques : phénol (de plus en plus abandonné), éther, formol, béta-propiolactone.

Convenablement préparés, ces vaccins sont d'une sécurité d'emploi absolue du point de vue innocuité spécifique et leur inoculation par la voie intracérébrale aux souris, aux cobayes, aux hamsters ou aux chiens ne met pas en évidence le virus vivant, même après

quelques passages aveugles ou, dans le cas des vaccins produits sur culture, après enrichissement par passage sur cellules (Mitchell).

Ainsi, peut-on les utiliser sans danger chez toutes les espèces sensibles et, pour cette raison, la préférence leur a été donnée en France.

LE CHOIX D'UN VACCIN ANTIRABIQUE

La première étape d'une vaccination consiste à choisir le type de vaccin que l'on doit utiliser. Les critères à retenir sont :

1) l'Innocuité :

a) L'innocuité non spécifique (46) qui correspond à l'absence de réactions locales, de phénomènes de type allergique. Les vaccins inactivés obtenus en culture cellulaire contiennent très peu de protéines étrangères car ils sont produits sans sérum. Ils sont débarrassés de tous débris cellulaires par filtration. Les taux en azote protéique sont extrêmement faibles de l'ordre de 10 à 20 micro-grammes par dose. Ceci peut rendre compte de l'excellence tolérance observée pour ce type de vaccin.

Les vaccins vivants, sont au contraire, à teneur élevée en protéines étrangères, soit qu'elles proviennent de l'oeuf embryonné lorsque ce type de culture a été utilisé, soit qu'elles proviennent de substances étrangères ajoutées au vaccin telle que peptone ou gelatine, pour aider à la lyophilisation et à la conservation (E.R.A.). Ainsi des accidents de type allergique ont-ils été signalés.

b) Innocuité spécifique : On entend par là que le produit ne contient plus aucun virion infectieux, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de risque de "rage vaccinale".

.../...

Parfaitement inactivé, un vaccin ne peut en aucun cas transmettre la rage. C'est pour cette raison que l'on emploie chez l'homme en tout cas, un vaccin à virus tué.

2) L'activité :

En préférant un vaccin à virus tué, pouvons nous apporter une solution satisfaisante au problème de l'activité ?

Il était reconnu, d'une façon générale, que les vaccins antirabiques à virus vivant provoquaient l'apparition d'une immunité plus longue et plus forte que celle conférée par les vaccins à virus tué. Cette conception doit maintenant être révisée. En effet, différentes expérimentations ont montré que ces préparations de virus inactivé peuvent provoquer l'apparition d'une immunité équivalente, sinon supérieure, à celle engendrée par les meilleurs vaccins à virus vivant.

Ribeiro et Coll ont publié les résultats d'une expérience comparative (voir tableau n° 5) réalisée au Brésil sur 56 bovins vaccinés avec une dose des vaccins suivants :

- ERA (vaccin vivant),
- Alurabiffa (vaccin inactivé).

Les animaux ont été éprouvés 390 jours plus tard, par inoculation intramusculaire de 5 ml de suspension du virus d'origine, titrant environ $10^{7,5}$ DL 50/ souris par ml.

.../...

Vaccins	survivants	% protection
Alurabiffa (vaccin inactivé)	10/13	77 %
ERA (vaccin vivant)	10/14	71,5 %
Témoins	5/14	35,7 %

Tableau n° 5

Ce tableau fait ressortir que, bien qu'un pourcentage relativement élevé de témoins aient survécu à l'épreuve, la protection conférée par le vaccin inactivé (Alurabiffa 77 %) est au moins égale à celle donnée par le vaccin vivant (ERA 71,5 %).

Ces valeurs sont confirmées par la cinétique des anticorps (voir figure n° 11). Les vaccins inactivés s'avèrent au moins aussi efficaces que les vaccins vivants.

Des raisons de fiabilité et de commodité d'emploi (que nous évoquerons plus loin) nous ferons encore préférer un vaccin inactivé produit sur culture de cellules.

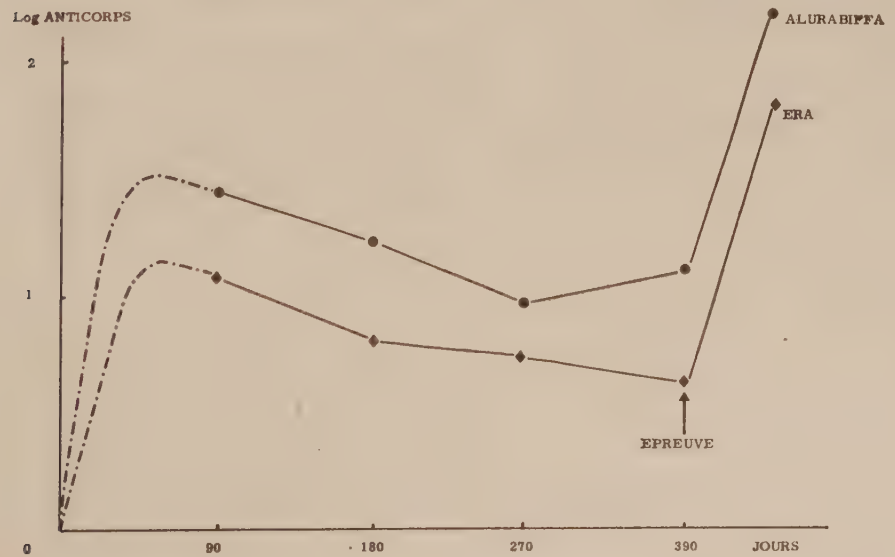


Figure n° 11 : Cinétique des anticorps bovins

.../...

CONCLUSION

Le 28 Mars 1885, Pasteur écrivait à son ami Jules Veral (66) "... Je démontre, cette année, qu'on peut vacciner ou rendre réfractaires à la rage les chiens après qu'ils ont été mordus par des chiens enragés.

Je n'ai pas encore à traiter des hommes après morsure par chiens rabiques. Mais le moment n'est peut-être pas éloigné, et j'ai grande envie de commencer par moi, c'est-à-dire de m'inoculer la rage pour en arrêter ensuite les effets, tant je commence à m'aguerrir et à être sûr de mes résultats".

Il ne devait pas être contraint à cette courageuse extrémité. En effet, au matin du lundi 6 juillet 1885, arriva au laboratoire de Pasteur un enfant de neuf ans, accompagné de sa mère, le petit alsacien Joseph Meister. On sait comment le traitement fut mené avec succès. Toute la presse devait se faire l'écho de cette guérison miraculeuse.

Ce vaccin antirabique "historique" de renommée mondiale, obtenu à partir de tissu cérébral de lapin, sera employé pendant des années dans la plupart des pays. Il laissera place aux vaccins avianisés puis plus récemment au vaccin du type Fuenzalida et plus particulièrement au vaccin de l'Institut Pasteur préparé sur cerveau de souriceaux nouveau-nés, inactivé par la beta-propiolactone et lyophilisé.

Nous sommes maintenant entrés dans la décade des vaccins obtenus en cultures cellulaires déjà très répandus en médecine vétérinaire. Il s'agit d'un vaccin de culture en cellules diploïdes humaines proposé par Wiktor, Fernandes et Koprowski, inactivé par la beta-propiolactone et lyophilisé.

VACCINATION ANTIRABIQUE

CHEZ L'HOMME APRES CONTAMINATION

Deux vaccins sont actuellement employés en France pour protéger les sujets en cas de contamination rabique :

- le vaccin préparé par l'Institut Pasteur : est un vaccin de tissu nerveux obtenu à partir d'encéphale de souriceaux nouveau -nés, infectés par le virus fixe, souche Pasteur, inactivé par la béta-propiolactone et lyophilisé.

- le vaccin préparé par l'Institut Mérieux : est un vaccin cellulaire obtenu à partir d'une culture de virus fixe souche PM/WI 38 1503 3 M, obtenue en cultures de cellules diploïdes humaines WI 38, concentrée 20 fois, inactivée par la béta-propiolactone, lyophilisée en albumine humaine à raison de 1 ml par flacon.

I) LA VACCINATION APRES CONTAMINATION, AVEC LE VACCIN DE L'INSTITUT PASTEUR

A) PROTOCOLE DE VACCINATION :

Depuis 1971, un schéma de vaccination raccourci a été proposé par Gamet et Atanasiu. Ce schéma de traitement est le suivant :

- 7 injections sous cutanées de 2 ml, à raison d'une injection par jour pendant 7 jours consécutifs (JO ---J6). Ces doses sont réduites à 1 ml chez l'enfant de moins de 5 ans.
- 4 injections de rappel de 0,25 ml par voie strictement intra-dermique aux jours J10, J14, J30, J90. Ces doses sont réduites à 0,10 ml chez l'enfant de moins de 5 ans.

S'il y a eu injection préalable de sérum, ces rappels auront lieu à J10, J14, J24, J30, J90.

.../...

B) RESULTATS DES TITRAGES D'ANTICORPS :

Ces contrôles sérologiques ont été effectués à J30 et J90 au Centre antirabique de Strasbourg pendant l'année 1971-1972 chez des sujets contaminés et ayant été traités par le vaccin de l'Institut Pasteur selon le protocole exposé précédemment (35).

Taux des anticorps	J 30		J 90		
	Nombre de sérums ayant ce titre	%	Nombre de sérums ayant ce titre	%	
0 à 1/50	19	21,3	6	9,8	
1/50 à 1/125	10	11,2	9	7,4	
1/125 à 1/250	5	5,6	8	7,4	
1/250 à 1/625	12	13,5	18	22,2	75,3 %
1/625 à 1/3125	21	23,6	21	25,9	
> 1/3125	22	24,5	22	27,2	

Lors de l'injection de rappel à J30, 21,3 % des sujets ayant subi les contrôles sérologiques ont encore un taux d'anticorps inférieur à 1/50. (voir schéma n° 12)

Au moment du dernier rappel à J90, 75,3 % des sujets ont un taux d'anticorps neutralisants supérieur à 1/250.

Un autre contrôle sérologique a été pratiqué chez des sujets contaminés ayant reçu une sérothérapie préalable afin de connaître l'influence de celle-ci sur la montée des anticorps.

.../...

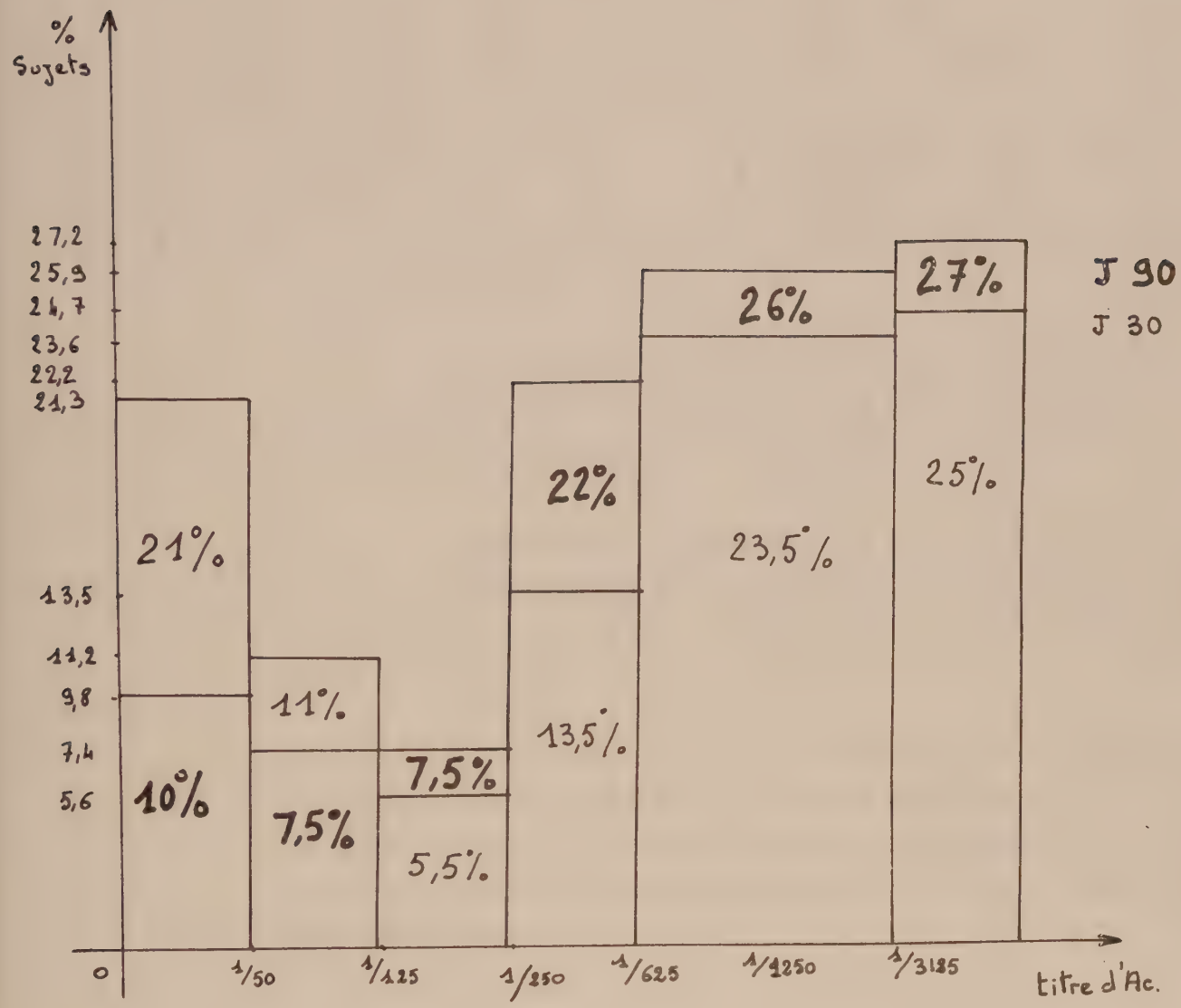


Schéma n° 12: Contrôles sérologiques effectués à J30 et J90 après traitement par vaccin Pasteur.

Taux des anticorps	Traitements séro-vaccinaux			Traitements vaccinaux		
	Nombre de cas	%		Nombre de cas	%	
0 à 1/50	5	11,9		3	7,1	
1/50 à 1/125	3	7,1		2	4,8	
1/125 à 1/250	8	19		2	4,8	
1/250 à 1/625	3	7,1		10	29,8	
1/625 à 1/3125	14	33,3	61,8	12	28,5	89,2
> à 1/3125	9	21,4		13	30,9	

La montée des anticorps est inférieure lorsque le traitement a été précédé d'une injection de sérum (61,8 % contre 89,2 % de sérologie supérieure à 1/250). (voir schéma n) 13).

A Metz dans le Centre antirabique dirigé par le Docteur Arbogast, une sérologie a été pratiquée au 21e jour chez 150 sujets en cours de traitement par le vaccin Pasteur. Dans 70 % des cas, le taux d'anticorps neutralisants a dépassé 1/250.

A la lumière de ces résultats, il apparait que le taux d'anticorps neutralisants chez les sujets traités par le vaccin Pasteur est significatif à la troisième semaine du traitement mais on ne sait pas comment évolue ce taux durant la période critique, immédiatement après contamination.

II) LA VACCINATION APRES CONTAMINATION, AVEC LE VACCIN DE L'INSTITUT MERIEUX

Human Diplöïd Cell Vaccine (HDCV)

A) PROTOCOLE DE VACCINATION :

Depuis les travaux de Bahmanyar (1972) et de Soulebot (1974) et de nombreux contrôles sérologiques effectués depuis avec ce nouveau

.../...

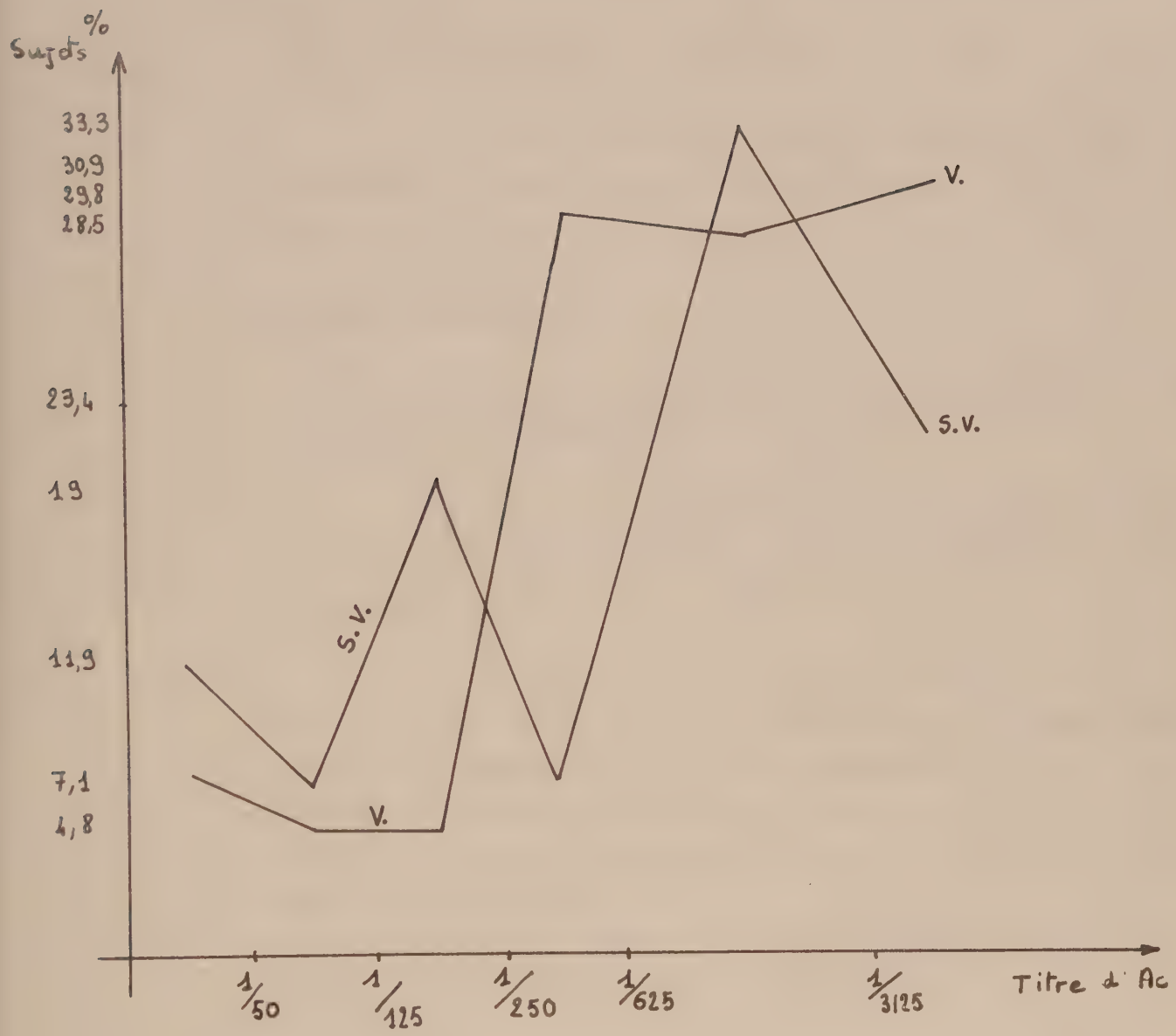


Schéma n° 13 : Influence de la sérothérapie préalable sur la montée d'anticorps et Comparaison entre traitement séro-vaccinal et traitement vaccinal.

vaccin, le traitement vaccinal a pû être simplifié selon le schéma suivant :

- 4 injections sous cutanées de 1 ml chacune aux jours : JO, J3, J7, J14
- 2 injections de rappel de 1 ml par voie sous cutanée aux jours J30 et J90.

La dose est identique pour les enfants.

En cas de sérothérapie initiale, la première dose de vaccin est inoculée en même temps ou dans l'heure suivant l'injection de sérum.

B) DOSAGE DES ANTICORPS :

1) Les premiers résultats sérologiques expérimentaux chez l'homme ont été publiés par Bahmanyar (7)

Au cours de cette première étude, différents schémas de vaccination ont été pratiqués chez des sujets volontaires et non vaccinés préalablement contre la rage.

Le tableau suivant indique les moyennes des titres d'anticorps dans chaque groupe aux différents jours de prélèvements. Les taux sont exprimés en UI (unités internationales). Le titrage des anticorps est effectué par séro-neutralisation sur souris vis-à-vis de 30 DL 50 de virus rabique fixe. Toutes les injections sont intra-musculaires et dosées à 1 ml.

Dans le groupe E, tous les sujets ont reçu un sérum antirabique au préalable à la dose de 50 UI/kg.

.../...

	INJECTIONS		JOURS DE PRELEVEMENT DE SANG							
	Nombre	Jours	0	1	3	7	21	35	91	104
A	1	JO	0	-	1	2	23	31		
B	4 + 1	JO-1-2-3-91	0	-	2	5	124	165	69	1038
C	3 + 1	JO-3-7-91	0	-	0	1	89	95	44	268
D	4 + 1	JO-3-7-21-91	0	-	0	3	300	767	112	1340
E	*4 + 1 *sérum 50 UI/kg	JO-3-7-21-91	0	10	16	16	6	207	90	552

Moyenne des Anticorps Neutralisants exprimée en UI

Commentaires des Résultats :

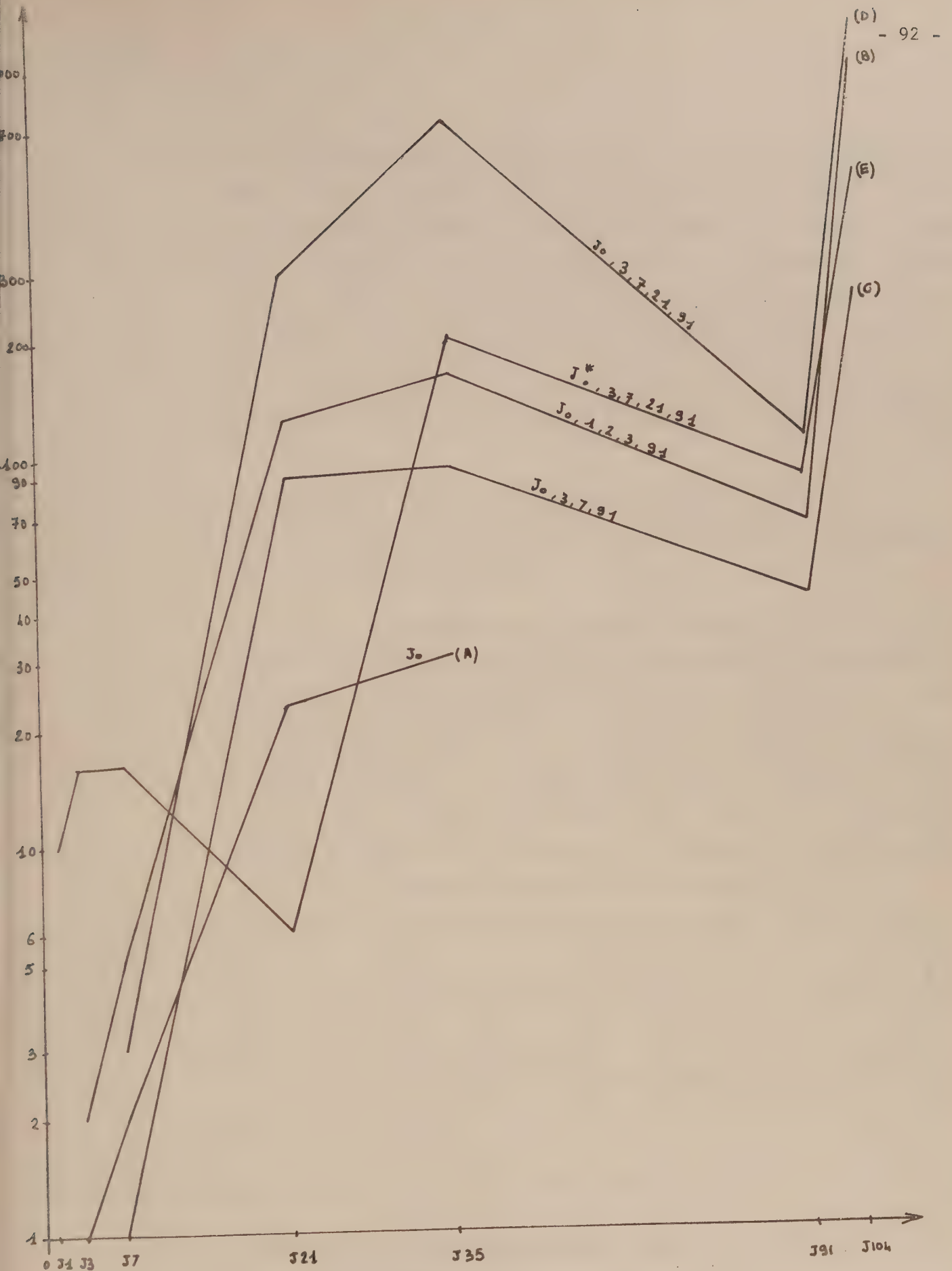
- 1 dose unique de vaccin HDCV (groupe A) entraine l'apparition d'anticorps détectables au 3e jour. Les titres au 21e et 35e jour après l'inoculation sont plus élevés mais identiques à ceux produits par le vaccin obtenu à partir de tissu nerveux. Ce schéma vaccinal ne peut dont être retenu dans le cas d'une contamination.

- 4 doses de vaccin inoculées à 24 heures d'intervalle (groupe B) entrainent l'apparition d'anticorps (détectables) au 3e et 7e jour après la première injection qui atteignent un taux significatif aux jours 21 et 35. Un rappel au 3e mois relance l'immunité humorale, le taux d'anticorps atteint 1038 UI.

- L'administration de 3 doses de vaccin HDCV (groupe C) à un intervalle de 3 à 4 jours (JO, J3, J7) provoquent une ascension du taux d'anticorps moins importante que dans le groupe B. L'effet du rappel à J90 parait moins efficace.

-Le taux d'anticorps atteint sa valeur record dans le groupe D qui reçoit 4 injections de vaccin à 3, 4, et 14 jours d'intervalle soit JO, J3, J7, J21. Un rappel à J90 relance d'une façon importante la production d'anticorps (1340 UI à J 104).

.../...



Moyennes des anticorps neutralisants selon différents schémas de vaccination d'après Bahmanyar.

- L'administration combinée de sérum antirabique et de vaccin HDCV dans le groupe E confirme la nette interférence de l'immunité passive sur la production d'anticorps actifs qui semble être bloquée. Ce phénomène d'interférence est vite supprimé à partir du moment où on administre une 4e dose de vaccin à J21. Bien que les titres des anticorps seroneutralisants soit dans l'ensemble plus bas que dans le groupe D qui ne reçoit pas de sérum antirabique, on doit constater qu'il existe dans ce groupe un taux d'anticorps significatif dans la période critique qui suit la contamination (10 UI à J1 - 16 UI à J3 et J7).

2) Dans le cadre de l'expertise du nouveau vaccin HDCV, le Docteur Soulebot (Institut Mérieux) a étudié la réponse sérologique chez l'homme en France (59).

La vaccination est pratiquée aux jours JO, J3, J7, J14 c'est-à-dire selon le schéma utilisé actuellement après exposition au virus. Les injections sont faites par voie sous cutanée. Les titrages d'anticorps sont effectués par la technique de seroneutralisation vis-à-vis de 100 DL 50 de virus rabique fixe, souche CVS. La neutralisation est révelée par inoculation par voie intra-cérébrale à la souris, selon la technique de l'OMS (39). Les résultats obtenus sont exprimés en Unités Internationales (UI) et également par l'inverse de la dilution du sérum qui protège 50 % des souris (Ar).

JOURS	0		7		14		28	
Valeurs	Ar	UI	Ar	UI	Ar	UI	Ar	UI
Moyennes	0	0	6,17	0,27	95,7	2,66	417	15,4
Nombre de sujets	41		41		28		9	

Moyenne des Anticorps Neutralisants après vaccination aux jours :
JO, J3, J7, J14.

.../...

Commentaires des résultats : (voir schéma n° 14)

- Il y a apparition d'anticorps (décelables) dès le 7e jour, mais le titre est faible.

- Au 14e jour, le titre moyen atteint une valeur voisine du 1/100 (Ar = 95,7). Tous les sujets ont un taux d'anticorps significatif.

On peut aussi rapporter les travaux de Wiktor qui porte sur les serums de 40 sujets vaccinés aux Indes. Si la méthode de titrage utilisée est la réduction des plages, les résultats sérologiques sont superposables à ceux de Soulebot :

Au 10e jour : la moyenne des titres est de 2 UI,

Au 14e jour : la moyenne des titres est de 6 UI.

On peut donc en déduire qu'un taux significatif d'anticorps ne peut être attendu avant le 10e jour qui suit la dose initiale de vaccin.

3) Une étude comparative des résultats sérologiques après traitement antirabique avec le vaccin HDCV (Imorab de l'Institut Mérieux) et le vaccin classique de l'Institut Pasteur, a été pratiqué par le Docteur Soulebot en 1974.

a) Le protocole de vaccination a été le suivant :

- pour le vaccin Pasteur, deux schémas sont étudiés :

7 injections consécutives de 2 ml et 3 rappels de 0,25 ml les 11e, 15e et 30e jours,

14 injections consécutives de 2 ml et 1 rappel de 0,25 ml le 30e jour.

- pour le vaccin Imorab,

3 injections de 1 ml, les jours 0, 3, 7 et 2 rappels de 1 ml les jours 14 et 30. Aucune personne ne reçoit de sérum.

- les prélèvements de sang ont lieu dans tous les cas au jour 0 et au jour 37 soit une semaine après l'injection faite le 30e jour du traitement.

.../...

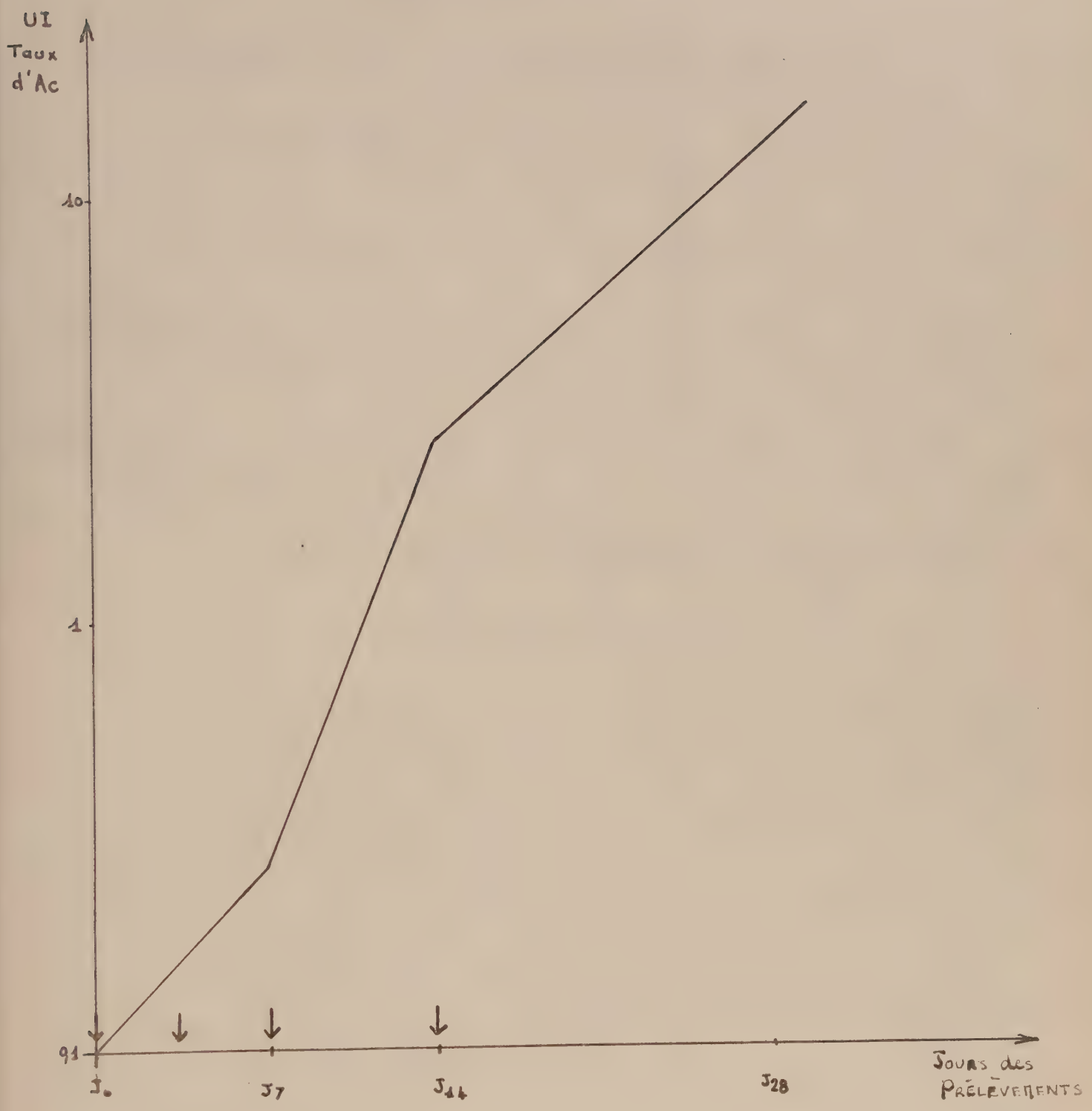


Schéma n° 14 :

MOYENNE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS (Vaccination JO, J3, J7, J14)

b) Les résultats :

SCHEMAS VACCINAUX	MOYENNE DES TITRES D'ANTICORPS			
	J0		J37	
	Ar	UI	Ar	UI
IMORAB 5 x 1 ml : J0,3,7,14,30	0,66	0,013	759,2	16,08
PASTEUR Schéma court : 7 x 2 ml : J0,1,2,3,4,5,6 3 x 0,25 ml : J11, 15,30	0,30	0,017	145	2,01
Schéma long : 14 x 2 ml : J0---- J13 1 x 0,25 ml : J30	1,00	0,01	388	5,90

(Les taux de l'ordre de 0,01 doivent être considérés comme nuls).

c) Commentaires des résultats :

- Le schéma n° 15 représentatif des taux d'anticorps montre que deux injections sous cutanées de vaccin Imorab à 1 mois d'intervalle donnent autant d'anticorps neutralisants que 14 injections de vaccin traditionnel. Ce résultat nous permet de tirer quelques conclusions sur la vaccination antirabique avant infection.

La vaccination préventive n'a pu être pratiquée au début chez l'homme compte tenu des risques que depuis quelques années avec le développement des vaccins produits à partir de cerveau d'animaux nouveau-nés. Cette vaccination est réalisée, en général, par voie intra-dermique, avec 3 injections de 0,25 ml à trois semaines d'intervalle et un rappel annuel.

.../...

VACCIN	WI 38		CERVEAU	
Nbre injections x dose	2 x 1 2 ml	5 x 1 5 ml	7 x 2 3 x 0,25 14,75 ml	14 x 2 1 x 0,25 28,25 ml
Titre Anticorps	315	760	145	388

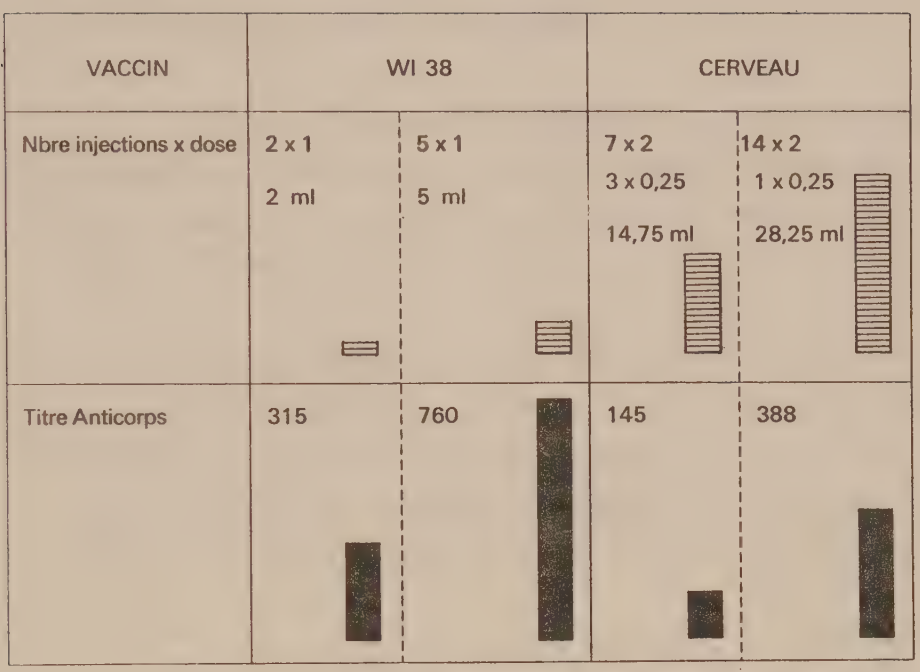


Schéma n° 15 :

Comparaison des résultats sérologiques en anticorps neutralisant obtenus chez l'homme, avec une très faible quantité de vaccin rabique inactivé de l'Institut Mérieux (2 à 5ml) avec les résultats sérologiques obtenus après une grande quantité (15- 30 ml) de vaccin classique.

J.P. SOULEBOT (76)

Bien que cette immunisation ne s'adresse qu'aux sujets professionnellement exposés à des contaminations et exerçant en zone infectée "l'éthique médicale en matière de prévention rabique doit être établie selon des règles strictes acceptables pour tous et ne pas répondre à de simples critères de facilité, pour apaiser les craintes des uns et des autres". (A. Gamet).

Ainsi les vaccins préparés à partir de culture cellulaire permettent de résoudre ce problème étant donné qu'ils ne présentent pas les dangers des vaccins classiques et peuvent être parfaitement tolérés (46).

- Si l'on compare la réponse immunitaire du traitement vaccinal Mérieux (3 injections et 2 rappels) avec celle du traitement vaccinal traditionnel (7 injections et 3 rappels) on peut dire qu'avec le nouvel antigène, on obtient une réponse au anticorps 5,4 fois supérieure avec 2 fois moins d'injections et 3 fois moins de vaccin injecté.

Le vaccin de culture cellulaire Imorab ne contenant pas de substance d'origine cérébrale, absolument inoffensif, tant du point de vue risque d'apparition de rage vaccinale que d'autres effets secondaires et d'une excellente activité immunogène permet donc :

. d'une part, de réaliser, sans danger, chez les personnes à haut risque, une vaccination préventive, avant toute contamination,

. d'autre part, de rendre plus facile la vaccination chez l'homme après contamination.

4) Après les travaux de Bahmanyar en Iran, Wiktor en Indes, Soulebot en France, chez des volontaires vaccinés avec une à cinq doses de vaccin HDCV, Koprowski de L'Institut Wistar de Philadelphie, Bahmanyar et ses collaborateurs de l'Institut Pasteur de Téhéran ont utilisés ce vaccin, conjointement avec du serum rabique hyperimmun pour protéger 45 personnes sévèrement mordues par deux loups et six

.../...

chiens reconnus après examen de laboratoire comme étant authentiquement enragés (8).

a) Schéma de traitement :

- 44 personnes exposées reçoivent une dose de sérum rabique hétérologue (40 UI par kilo de poids corporel),
- 1 personne suspecte de contamination reçoit uniquement le vaccin,
- dans tous les cas, la première dose de vaccin est inoculée en même temps ou dans l'heure suivant l'injection de sérum.
- le protocole de vaccination comporte 5 doses de 1 ml de HDCV inoculées par voie sous-cutanée aux jours J0, J3, J7, J14, J30. Une injection de rappel est pratiquée à J90.

b) Animaux mordeurs :

La rage des animaux mordeurs (six chiens et deux loups) a été confirmée par immunofluorescence sur leur tissu cérébral et pour certains par titrage du virus dans les glandes salivaires.

c) Sujets exposés :

Les données qui ont été rassemblées précisent le sexe, l'âge, le nombre et la localisation des morsures reçues, la date de l'attaque ainsi que le temps écoulé entre la morsure et le début du traitement, le lot HDCV utilisé et l'identification du sérum.

d) Réactions séro-vaccinales :

Toutes les 44 personnes ont été testées pour leur éventuelle sensibilité au sérum antirabique. Bien qu'aucune sensibilité ne fut notée, tous les individus se sont plaints de douleurs plus ou moins marquées. Aucune réaction particulière n'a été signalée après inoculation du vaccin HDCV. 3 sujets ont présenté une petite rougeur de 1 à 2 cm de diamètre, au point d'inoculation, 24 heures après la quatrième ou cinquième injection. Cette réaction locale disparut complètement en quelques jours.

.../..

e) Dosage des anticorps neutralisants :

La plupart des personnes exposées subirent une prise de sang aux jours 0, 3, 7, 14, 30, 90 et 100. Les titrages ont été réalisés par séroneutralisation sur souris de 4 à 6 semaines. Ils ont été calculés par comparaison avec le titre en anticorps d'un échantillon de sérum international de référence Lot 11 56 XIII 95 dans chaque série. Les titres sont exprimés en UI d'anticorps neutralisant dans 1 ml de plasma dosé.

f) Résultats et commentaires :

- A la date du rapport (aout-septembre 1975), il s'est écoulé 4 à 11 mois depuis l'exposition à la rage des 45 sujets et donc depuis le début du traitement : tous les sujets sont vivants et en bonne santé. (On déplore le décès d'un homme de 90 ans suite à une "crise cardiaque").

- La moyenne des anticorps au jour 100 :

. pour les sujets du groupe C à G traités avec le vaccin lot M0307 est de 392 UI.

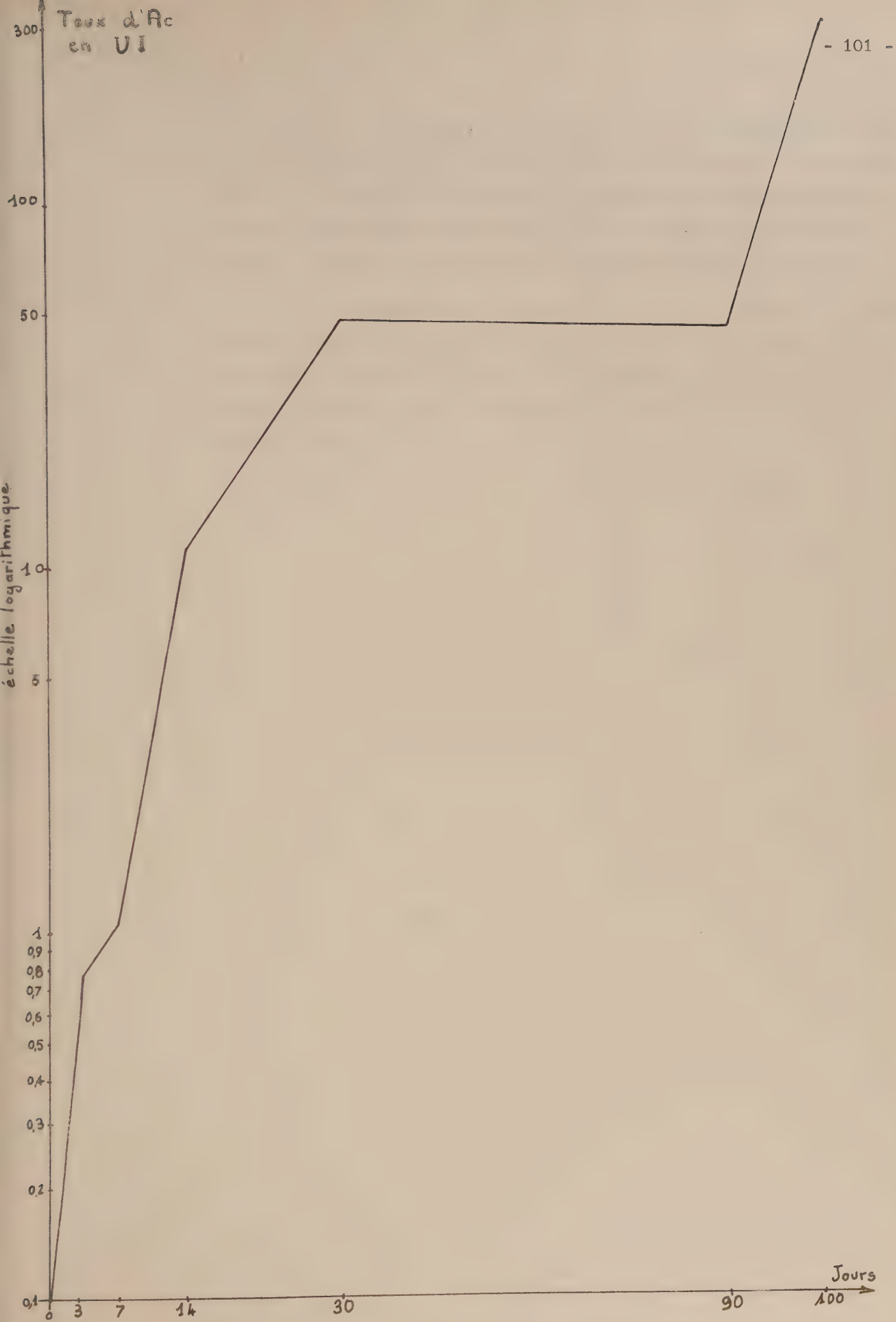
. pour les sujets du groupe A et B traités avec le vaccin lot S 0287 est de 80 UI.

Cette différence est dûe à l'antigénicité plus forte du lot M 0307 qui a donc une activité plus élevée.

- La moyenne des anticorps de tous les sujets réunis aux jours J0, J3, J7, J14, J30, J90 est reportée dans le tableau ci-dessous.

	J0	J3	J7	J14	J30	J90	J100
Valeur	UI	UI	UI	UI	UI	UI	UI
Moyennes	0	0,75	1,06	11,30	49	47	315
Nombre de sujets	37	24	25	34	37	36	33

.../...



Courbe n° 16 : Sérum à J0 et Vaccin à J0, J3, J7, J14, J30, J90.

- Bien que des différences individuelles aient été observées dans l'ensemble des séro-conversions ainsi que dans le titre en anticorps aux diverses étapes du traitement, la moyenne des taux d'anticorps commence à être déjà significative à J7 et beaucoup plus à J14 et confirme l'antigénicité certaine et rapide de l'HDCV (Voir courbe 16).

- Il est probable que les niveaux d'anticorps auraient été plus élevés notamment aux jours J7 et J14 si le vaccin seul avait été utilisé. On a démontré en effet qu'il existait une interférence contre l'immunité active chez les sujets qui recevaient une dose de sérum rabique avant le vaccin.

ETUDE PERSONNELLE

LA VACCINATION DES PERSONNES SUSPECTES, AU CENTRE ANTIRABIQUE DE DIJON (ETUDE PERSONNELLE).

En France, nous savons qu'aucun cas de rage humaine n'a été observé depuis l'arrivée de l'enzootie en 1968. Cette constatation est tout à fait à l'honneur des centres antirabiques français. Elle prouve que la vaccination est mieux appliquée en France que dans les pays du Tiers-Monde où les cas de rage humaine restent malheureusement encore fréquents (50 cas par an environ en Tunisie).

Au Centre antirabique de Dijon, au coeur de la vague de l'enzootie en 1975-1976, nous avons envisagé l'étude de la réponse immunitaire tant sur le plan humoral que cellulaire chez des sujets suspects d'avoir été contaminés et traités soit par le vaccin HDCV (Imorab de l'Institut Mérieux), soit par le vaccin tissulaire actuel de l'Institut Pasteur.

I) LE PROTOCOLE DE VACCINATION

A) Nos investigations portent sur 10 sujets qui ont été en contact avec un animal reconnu enragé par le laboratoire. La gravité du contact est de type 1 ou 2. Afin d'obtenir un échantillon d'étude homogène permettant des comparaisons utiles et interprétables, ces dix personnes répondent aux critères suivants :

- Age : 20 à 55 ans,
- Sexe : féminin ou masculin,
- Les sujets n'ont subi au préalable ni vaccination antirabique à titre préventif ou curatif, ni sérothérapie,
- Les sujets sont en bonne santé.

.../...

B) Les vaccins antirabiques utilisés sont :

- soit le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines de l'Institut Mérieux : Imorab,

- soit le vaccin préparé à partir d'encéphales de souriceaux nouveau-nés de l'Institut Pasteur.

C) La vaccination se déroule de la façon suivante :

- 5 sujets reçoivent le traitement vaccinal Mérieux, soit 5 injections de 1 ml par voie sous-cutanée aux jours J0, J3, J7, J14, J30 et une injection de rappel au jour J90;

- 5 sujets reçoivent le traitement vaccinal Pasteur, soit 7 injections consécutives de 2 ml par voie sous-cutanée et 4 injections de rappel de 0,25 ml par voie intra-dermique aux jours J10, J14, J30 et J90.

Aucun sujet ne reçoit de sérum.

D) Les prélèvements de sang ont lieu aux jours J0, J3, J7, J14, J30 et J90. Sur ces échantillons nous avons pratiqué :

1°) un dosage d'anticorps séro-neutralisants, témoin de l'immunité humorale. Ainsi le titre en anticorps du serum au jour 14 reflète le niveau des anticorps circulants provoqué par l'administration de trois doses de vaccin aux jours 0, 3, 7 pour le vaccin Mérieux et de huit doses de vaccin aux jours 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, et 10 pour le vaccin Pasteur.

2°) un test d'inhibition de la migration leucocytaire, témoin de l'immunité cellulaire. En effet, la migration des leucocytes humaines est inhibée en présence d'antigène si les lymphocytes du sujet sont sensibilisés à ce même antigène. Comme chez le cobaye, ce phénomène semble corréler avec l'hypersensibilité de type retardé.

.../...

II) LES ANIMAUX CONTAMINANTS

Les animaux responsables sont les suivants :

- 2 ovins,
- 2 renards,
- 2 chats,
- 1 bovin,
- 1 chien.

Aucun des animaux domestiques n'était vacciné contre la rage.

Le diagnostic de la rage a été confirmé par immuno-fluorescence sur leur tissu cérébral à l'Institut Pasteur de Paris. Seul le diagnostic de rage de l'ovin ayant contaminé le sujet G a dû être fait par inoculation intracérébrale à des souris. On peut en effet rappeler que la technique par immunofluorescence nécessite un cerveau en parfait état de conservation. La rage n'a pas pu être confirmée chez le chien. Il a été considéré comme suspect car il était errant, de propriétaire inconnu, et a mordu le sujet C sans raison avant de disparaître.

III) LES SUJETS EXPOSES

Les données que nous avons rassemblées sur le sujet contaminé, les circonstances de la contamination, l'animal en cause, le mode de traitement ont été répertoriées sur des fiches de consultation antirabique. Le tableau n° 6 regroupe ces critères.

Le temps écoulé entre la date du contact et le début du traitement varie entre 1 à 6 jours. Nous n'avons pas attendu le résultat du laboratoire pour débuter le traitement chez le sujet K : il a été mordu par un renard au mollet dans la cour de sa ferme. Le comportement de l'animal était donc assez suspect pour que nous puissions penser qu'il était enragé. Le délai maximum entre le contact et le

.../...

FICHE DE CONSULTATION ANTIRABIQUE

DATE DE L'EXAMEN

NOM PRENOM

AGE

DOMICILE

PROFESSION

DATE DU CONTACT

COMMUNE OU IL A EU LIEU DEPARTEMENT

ZONE RURALE URBAINE

CONTACT INDIVIDUEL COLLECTIF

CIRCONSTANCES

ANIMAL DOMESTIQUE SAUVAGE

CONNU INCONNU DISPARU

VACCINE CONTRE LA RAGE

PROPRIETAIRE

EXAMENS DU VETERINAIRE : 1er : 2ème : 3ème :

RESULTAT DE LABORATOIRE : IMMUNO-FLUORESCENCE : INOCULTATION

SIEGE DES LESIONS

NATURE DES LESIONS

INTERPOSITION DE VETEMENTS

GRAVITE 0 1 2 3 4

TRAITEMENT ANTITETANIQUE ASSOCIE

VACCINATION ANTIRABIQUE ANTERIEURE

VACCIN ANTIRABIQUE PASTEUR dates

MERIEUX dates

ABSTENTION

SUJETS EXPOSES							ANIMAL MORDEUR			TRAITEMENT	
N°	SEXE	AGE	PROFESSION	Date du contact	Lieu du contact	GRAVITE	ESPECE	Confirmation Rage		Date du début	VACCIN
								Ex. vét.	I.F.		
A	M	36	Cultivateur	11.10.75	Zone rurale	2	Bovin	+	+ 17.10.75	17.10.75	Merieux
B	F	33	Cultivatrice	11.10.75	Zone rurale	2	Bovin	+	+ 17.10.75	17.10.75	Mérieux
C	M	20	Apprenti	24.11.75	Zone urbaine	2	Chien			25.11.75	Pasteur
D	M	53	Mécanicien agricole	7.12.75	Zone urbaine	2	Chat	+ 10.12.75	+ 12.12.75	15.12.75	Pasteur
E	M	48	Chauffeur	14.12.75	Zone rurale	2	Chat		+ 16.12.75	17.12.75	Pasteur
F	M	32	Agriculteur	27.12.75	Zone rurale	2	Ovin	+ 27.12.75	+ 31.12.75	5.01.76	Mérieux
G	F	46	Agricultrice	7.01.76	Zone rurale	1	Ovin		+ 22.01.76 Inoculation souris	22.01.76	Pasteur
H	M	50	Agriculteur	7.01.76	Zone rurale	1	Ovin		+ 22.01.76 Inoculation souris	22.01.76	Pasteur
I	M	47	Instituteur	7.02.76	Zone rurale	1	Renard		+ 12.02.76	12.02.76	Mérieux
K	M	43	Agriculteur	25.2.76	Zone rurale	2	Renard		+ 2.03.76	26.02.76	Mérieux

Tableau n° 6

début du traitement a été de 15 jours (sujets G et H). Ce couple de cultivateurs a donné des soins à une brebis malade le 7 Janvier 1976 chez laquelle le vétérinaire avait suspecté la rage. La brebis mourrait le lendemain. Le diagnostic de rage a dû être pratiqué par inoculation à la souris car le crâne de la brebis était en mauvais état. Ainsi ces deux personnes, bien imprudentes par ailleurs, sont venues en consultation au Centre antirabique le jour où le laboratoire leur à confirmer que leur bête était bien morte enragée.

IV) ETUDE DES RESULTATS

A) TOLERANCE DE LA VACCINATION :

Il n'y a eu aucune réaction adverse aux inoculations du vaccin HDCV de l'Institut Mérieux, tant sur le plan général que local.

3 des 5 sujets traités par le vaccin Pasteur ont présenté une réaction cutanée locale lors des injections de rappel pratiquées par voie intradermique dans la région peri-ombilicale. Cette réaction s'est traduite par une rougeur, un prurit et un oedème. Elle a cédé rapidement au traitement antihistaminique.

B) EFFICACITE DE LA VACCINATION :

DOSAGE DES ANTICORPS NEUTRALISANTS

1) Généralités :

Avant de rapporter les résultats sérologiques, il est bon de rappeler les différentes techniques d'expression des résultats et les facteurs rendant difficiles les comparaisons de titre.

a) Facteurs rendant difficiles les comparaisons des titres d'anticorps.

Il existe à l'heure actuelle, trois types de méthode de

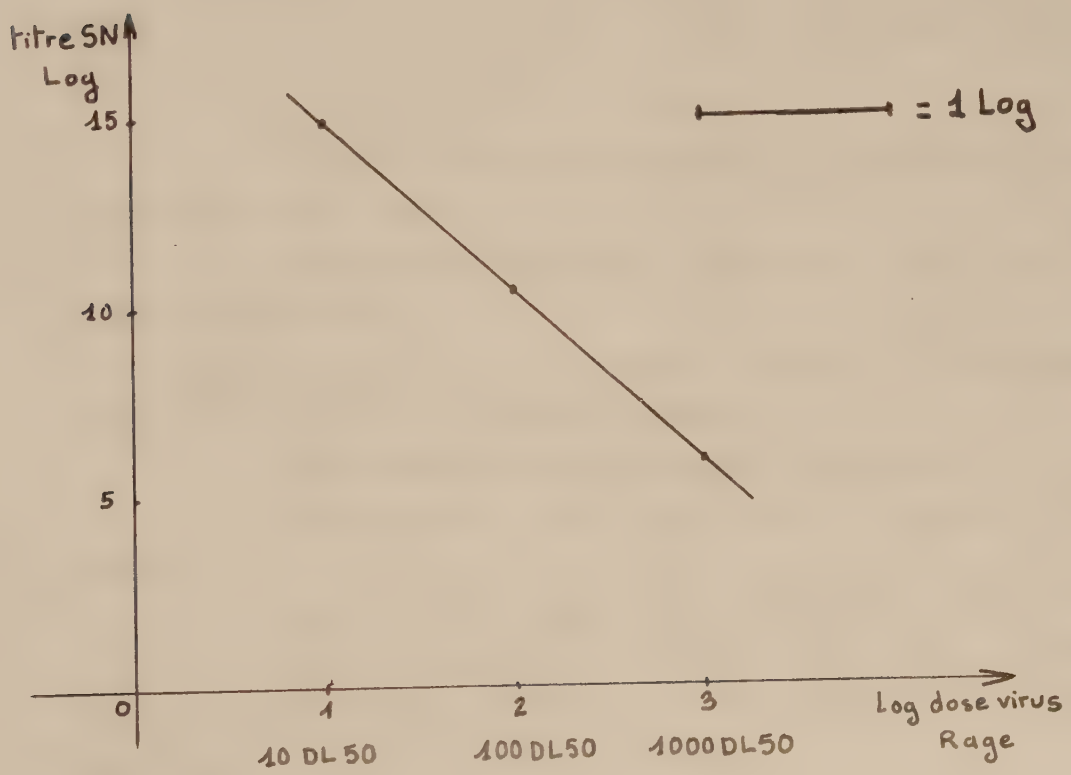
.../...

titrage des anticorps :

- sero-neutralisation sur souris (IFFA, Institut Pasteor)
- sero-neutralisation par plaque (Docteur Wiktor, Docteur Bijlenga)
- sero-neutralisation par fluorescence (Docteur Netter, Docteur Baer)

Il n'existe pas à notre connaissance de corrélation établie définitivement permettant de faire la correspondance entre des résultats obtenus par l'une ou l'autre des méthodes. Seule l'utilisation d'un sérum étalon permet d'effectuer quelque comparaison (28).

Il existe aussi des différences à l'intérieur même d'une méthode. Nous n'examinerons que la sero-neutralisation sur souris. Elle peut être faite selon différentes modalités. La monographie de l'O.M.S. (29) indique que l'on doit utiliser pour des sérums de haut titre 100 à 300 DL 50, pour des sérums de titre faible 20à 50 DL 50. Il en résulte, selon l'une ou l'autre gamme de dilution de virus employée, des différences entre les résultats obtenus qui peuvent être de l'ordre de 1 à 10. En effet, le coefficient de corrélation entre le titre en anticorps et la dose de virus a été établi comme étant de 0,8.



.../...

Enfin, il existe des différences d'expression des résultats. Il n'est pas toujours clair, ni précisé de quelle dilution on parle : dilutions de sérum préparées pour être mises en réaction ou dilutions "finales" de sérum, c'est-à-dire compte tenu de l'addition du virus pour la réaction, addition qui redilue les dilutions précédentes au 1/2. L'examen attentif de la monographie O.M.S. 1973 et de l'édition précédente indique que l'on tient compte de la dilution "finale". Les titres en dilution "finale" sont deux fois plus élevés que les autres.

En conclusion : seule l'utilisation d'un sérum étalon et l'expression en Unités Internationales (UI) permettent de faire des comparaisons encore approximatives et d'autre part dans toute discussion, il faut bien faire préciser les conditions et le mode d'expression utilisés.

b) Les données utilisées pour cette expérimentation sont rappelées ci-dessous.

- La méthode utilisée est celle de la séro-neutralisation sur souris.

- La dilution : en toute circonstances, il a été employé une dilution du virus contenant 200 DL 50 avant l'addition de sérum, soit 100 DL 50 après neutralisation.

Rappelons que l'O.M.S. préconise :

. pour les sérums de haut titre : 100 à 300 DL 50, soit 50 à 150 DL 50 par souris,

. pour les sérums après vaccination : 20 à 50 DL 50 soit 10 DL 50 par souris.

- Expression du titre : les titres en dilution de sérum avant addition de virus sont exprimés en valeur :

. arithmétique = Ar = inverse de la dilution,

. logarithmique = Log = logarithme de l'inverse de la dilution,

. unité internationale = UI = exprimée en valeur arithmétique.

Pour une expression en dilution finale (avec le virus), les valeurs Ar doivent être doublées : on doit ajouter 0,3 aux valeurs logarithmiques ; les UI restent inchangées.

.../...

c) L'importance du moment du prélèvement est aussi à signaler car les titres d'anticorps, après vaccination et rappel, évoluent dans le temps. On sait qu'en règle générale, les titres après une première injection augmentent assez lentement ; après une deuxième injection (rappel) ils augmentent beaucoup plus vite, mais peuvent également diminuer rapidement, dans certains cas et ce d'autant que l'antigène est peu actif.

La cimétique des anticorps peut varier selon la nature du vaccin, son niveau d'activité (fort ou faible), le schéma de vaccination, la voie d'administration... tout ceci rend encore les comparaisons difficiles.

Elles doivent être faites seulement sur des titrages effectués à partir de prélèvements de sang effectués après qu'un même délai se soit écoulé après la dernière injection de vaccin, et si possible la vaccination réalisée selon le même schéma.

d) Signification du titre des anticorps sur le plan général.

Sans entrer dans la discussion toujours recommencée sur cette signification, on peut noter que :

- il existe une corrélation entre le titre en anticorps et la richesse en antigène d'un vaccin rabique inactivé. On peut penser que des titres élevés en anticorps sont la marque d'un vaccin à teneur élevée en antigène et donc d'activité satisfaisante.
- il existe d'autre part, une correlation entre le titre d'anticorps et le niveau de protection chez l'animal pour des vaccins inactivés.
- Quant au niveau du titre en anticorps qui doit être atteint, ce problème peut être abordé de différentes manières :

. Voie statistique : le titre moyen observé doit être tel que 95 ou 99 % des vaccinés fournissent une réponse positive après une injection de vaccin ou deux injections. Ce titre moyen a pu être

.../...

déterminé chez le chien et le bovin. Il est de l'ordre de 1,30 après une injection. L'analyse statistique des résultats obtenus chez l'homme permet de situer cette moyenne aux alentours de 1,20 (59).

. Voie empirique : les normes proposées pour la pharmacopée européenne vétérinaire sont : le titre moyen doit être supérieur à 0,1 UI trois semaines après une injection ce qui correspond à environ 0,8 Log ou 6 en valeur arithmétique. Les valeurs moyennes obtenues par Rabiffa chez le chien sont : 1,25 à 1,9 trois à quatre semaines après une injection, 2,28 à 2,72 après le rappel.

En résumé :

-La technique de séro-neutralisation utilisée est conforme à celle décrite par les Experts de l'O.M.S. On met en présence des dilutions de sérum de 4 en 4 avec une quantité fixe de 100 DL 50 de virus CVS (pour les sérums de haut titre à J30, J90) et de 20 DL 50 de virus CVS (pour les sérums de titre plus faible à JO, J3, J7, J14).

-Les différentes dilutions sont inoculées, par voie intra-cérébrale à la souris, et on note pendant 14 jours l'apparition de la rage chez celle-ci. La dilution de sérum protégeant 50 % des souris vis-à-vis de 100 DL 50 (à J30, J90) et de 20 DL 50 (à JO, J3, J7, J14) est déterminée. Chaque série de titrage est accompagnée du titrage d'un sérum référence qui a été étalonné antérieurement et contient 60 UI.

-Le rapport entre la dilution du sérum à expertiser et la dilution du sérum réference, égal à 60 UI, permet de vérifier le nombre d'unités internationales contenues dans les sérums :

$$Y = \frac{60\ x'}{x}$$

Y = nombre d'unités internationales contenues dans le vaccin à expertiser,
x' = titre du sérum à expertiser en valeur arithmétique,
x = titre du sérum référence en valeur arithmétique.

.../...

2) Les résultats sérologiques :

Le titrage des sérums a été réalisé à Lyon dans les laboratoires de l'Institut Mérieux (Docteur Soulebot). Le décodage des sérums a été fait lorsque toutes les sérologies ont été terminées.

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant et sont exprimés en Unités Internationales et pour des raisons de commodité de lecture en :

. valeur arithmétique (Ar) qui correspond à l'inverse de la dilution du sérum protégeant 50 % des souris,

. valeur logarithmique (Log) qui correspond à la même valeur mais exprimée en logarithme.

Commentaires :

Il ressort des tableaux et des courbes, en dépit du trop petit nombre de sujets mis en expérience et des variances tenant aux individus :

- un taux d'anticorps nul ou non significatif aux jours J1 et J3 tant pour le vaccin Pasteur que pour le vaccin Mérieux,

- au jour J7, avec le protocole Mérieux, la moyenne des taux d'anticorps est faible (0,015 UI) et non significative alors qu'avec le protocole Pasteur elle atteint 0,25 UI. Cela s'explique par le fait qu'à J7, une partie des sujets (A,B, F, I, K) n'a reçu que deux injections de vaccin alors que l'autre partie (C, D, E, G, H) a déjà reçu sept injections,

- au jour J14, on remarque chez les personnes recevant le vaccin Mérieux une ascension importante du taux d'anticorps (valeur moyenne : 2,36 UI) qui atteint 11,29 UI à J30, tandis que la valeur moyenne de la réponse humorale chez les personnes protégées avec le vaccin Pasteur atteint seulement une valeur de 0,5 UI à J14 et 4,20 UI à J30,

.../...

RESULTATS ANTICORPS RAGE

	Jour 0 (1)			Jour 1 (2)			Jour 3 (3)			Jour 7 (4)			Jour 14 (5)			Jour 30 (6)			Jour 90 (7)		
	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI	Log	Ar	UI
A		-		0,06	1,148	0,025	0,42	2,63	0,044	⩽0,30	⩽ 2	⩽0,034		-			-			-	
										pas de sérum pour dilution 0											
B		-		⩽ 0,30	⩽ 2	⩽0,034	⩽ 0,30	⩽ 2	⩽0,034	impossible à faire pas de sérum				-			-			-	
				pas de sérum pour dilution 0			pas de sérum pour dilution 0														
C		-		0 pas d'A. C			0 pas d' A. C			0,90	7,9	0,134	1,38	24	0,528		-		1,98	95,5	2,10
D		-		0 pas d'A. C			0 pas d'A. C			⩽ 0,30	⩽ 2'	⩽0,034	0,54	2,50	0,077		-			-	
										pas de sérum pour dilution 0											
E		-		0,54	3,50	0,0595	0,54	3,50	0,05	1,14	14	0,238	1,26	I8	0,396		-		1,50	31,6	0,695
F		-		0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			1,98	95,5	2,10	2,94	870	I9,14	2,34	220	4,84
G		-		0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			1,62	41,7	0,708	1,62	41,7	0,9I7	2,22	I65	3,63	2,10	126	2,77
H		-		0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			1,98	95,5	1,438	2,10	126	2,77	2,34	220	4,84	1,62	4,17	1,25
I	0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			0 pas d' A. C			0,30	2	0,034	1,74	55	1,65	2,58	380	11,40	2,58	3,80	11,40
K		-		0 pas d' A. C			-			0,I8	1,513	0,025	⩾2,70	⩾ 500	⩾8,50	2,34	220	6,60	1,86	73	2,I8
													titré avec 20 DL 50 pas de sérum pour refaire.								

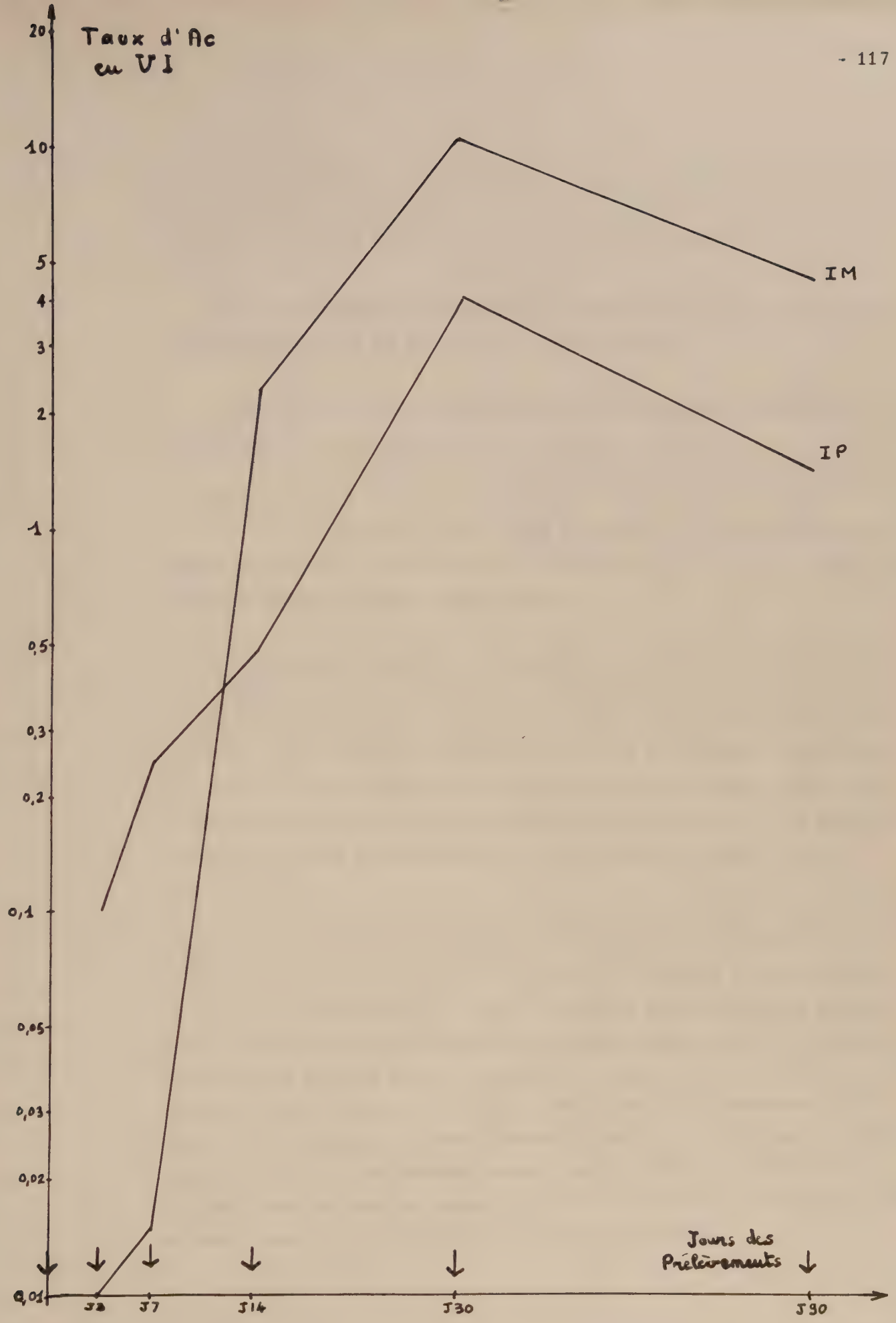
SERUMS TITRES AVEC 20 DL 50 - Théorique et réel - virus $I0^{-5}$

Titre du virus $I0^{8,14}$/ ml.

- : PAS DE SERUM.

ANTICORPS U.I

	JOUR	3	7	14	30	90
Inst. PASTEUR	Moyenne Géométrique	0, 01	0,25	0, 5	4, 20	1, 50
	limites de confiance sur moyenne à 66%		0, 13 0, 48	0, 91 0, 27	3, 44 5, 14	2, 03 I, 11
	nb de sujets	5	5	5	2	4
Inst. MERIEUX -	Moyenne Géométrique	0, 01	0, 015	2, 36	11, 29	4, 94
	limites de confiance sur moyenne à 66%		0, 018 0, 010	3, 02 I, 84	I5, 35 8, 40	7, 95 3, 08
	nb de sujets	5	4	3	3	3



Courbes comparatives de la moyenne des anticorps des sujets vaccinés après exposition par le vaccin Institut Mérieux (IM) et le Vaccin Insitut Pasteur.(IP)

- au jour J90 le jour du dernier rappel dans les deux groupes, le taux d'anticorps est encore à 4,94 UI avec le vaccin cellulaire et seulement à 1,50 UI avec le vaccin classique Pasteur,

- Il est probable qu'un dosage d'anticorps à J 100 aurait montré un taux supérieur à 10 UI pour le vaccin Mérieux,

- Même si des différences individuelles ont été observées dans l'ensemble des séro-conversions, on peut dire que :

. le niveau d'anticorps est significatif pour le groupe recevant le vaccin de l'Institut Mérieux à partir du 14e jour,

. l'apparition d'un taux d'anticorps significatif dans le groupe recevant le vaccin Pasteur se situe entre le 14e et le 30e jour, donc plus tard que pour l'autre groupe.

- Nous pouvons conclure d'après ces titrages que le vaccin cellulaire Mérieux induit une immunité plus importante et plus rapide que le vaccin Pasteur dans le cadre de la vaccination antirabique après exposition. Ces résultats correspondent bien à ceux déjà publiés dans le cadre de l'expérimentation du vaccin cellulaire. Dans notre étude, le vaccin Mérieux provoque une réponse immunitaire, 2,7 fois supérieure avec 2 fois moins d'injections, et 3 fois moins de vaccin injecté.

- On constate ainsi que même avec un vaccin de très haute activité, l'immunité active et donc l'apparition des anticorps neutralisants ne peut être attendue avant les 10 jours qui suivent la dose initiale de vaccin. C'est pourquoi, il est recommandé dans les cas de morsures graves (gravité 3 ou 4) d'employer le sérum rabique afin de conférer une immunité passive durant la période critique après exposition (8). Préparés chez l'animal, ces sérums entrainent très fréquemment des réactions allergiques ; c'est pourquoi l'utilisation de gamma-globulines spécifiques d'origine humaine serait souhaitable. Le problème de l'hyper-immunisation des donneurs insoluble avec les vaccins sur tissus nerveux, peut être résolu grâce au vaccin de culture.

.../...

TEST D'INHIBITION DE LA MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Afin de confirmer la valeur probante du taux d'anticorps séro-protecteurs après vaccination chez les personnes suspectes, un parallèlisme a été tenté entre réponse humorale et immunité cellulaire.

1) Généralités :

Il est admis actuellement que l'immunité cellulaire est la réponse primordiale de l'hôte dans plusieurs infections virales (Vaccine, Oreillon).

De nombreux travaux relatifs à la réponse immunitaire cellulaire chez les animaux d'expérience développant la maladie rabique n'ont pas permis de nous indiquer son rôle puisque nous avons été incapables de démontrer l'action des cellules du système immunitaire sur les cellules cibles infectées par le virus (30). On ne constate pas de réaction d'hypersensibilité, reflet de l'immunité cellulaire chez les souris vaccinées contre la rage.

L'administration de sérum anti-lymphocytaire potentialise la maladie chez des souris infectées avec de nombreux virus, inhibe l'immunité cellulaire dans l'ectromelie, mais n'a aucun effet sur la maladie rabique. En dehors de leur rôle essentiel qui consiste à fabriquer des anticorps, les lymphocytes de la souris immunisée contre la rage n'apportent pas la même protection que dans les autres maladies virales comme la vaccine par exemple (65). Bien que le rôle des macrophages soit encore à l'étude, l'immunité efficace contre la rage semble pour l'instant être rattachée seulement aux anticorps humoraux (65).

Dans le cadre de l'étude du vaccin de l'Institut Mérieux, l'immunité cellulaire a été étudiée par le test d'inhibition de la migration leucocytaire chez des singes vaccinés (Docteur Bonneau).

.../...

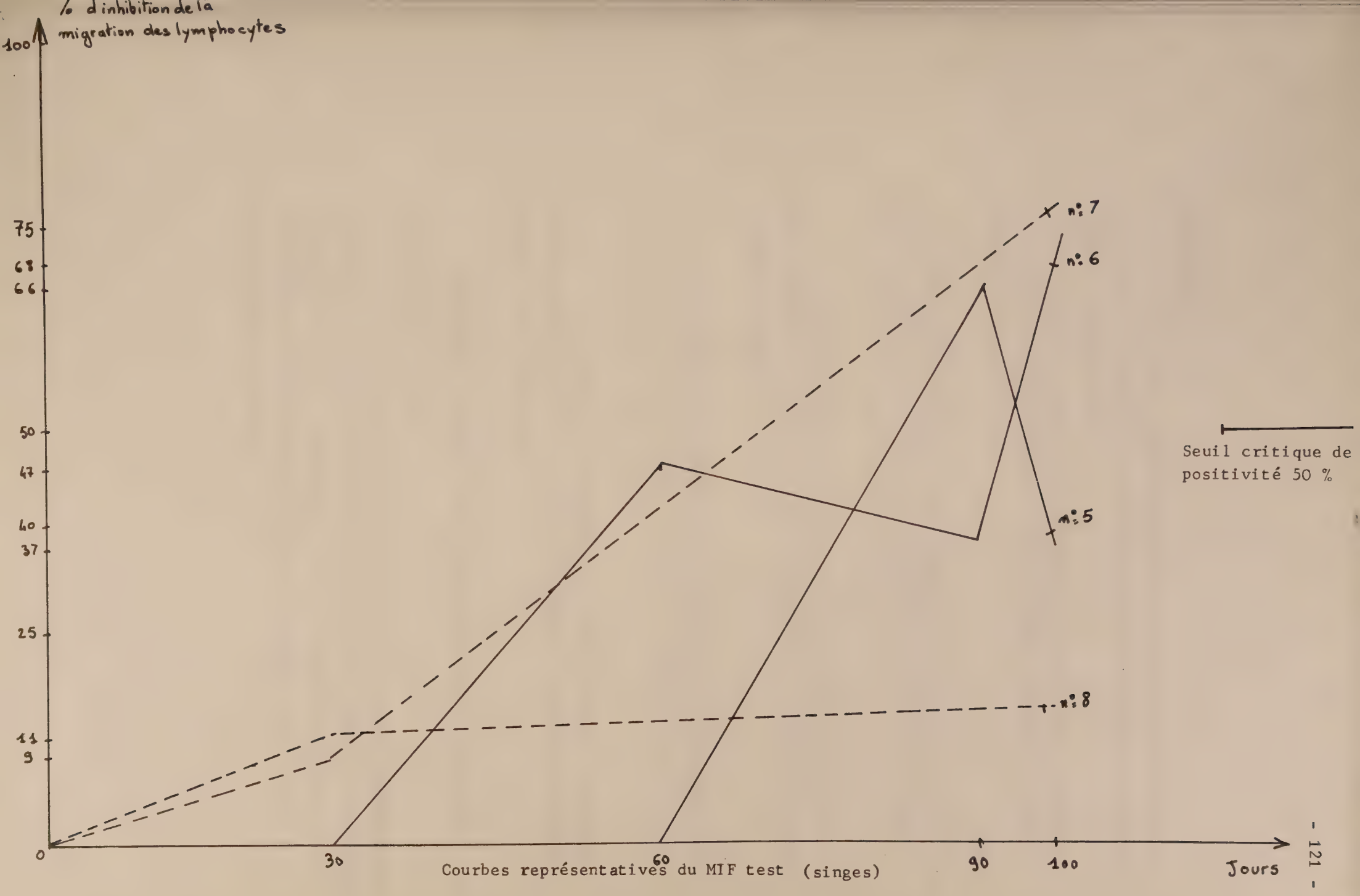
Le protocole de vaccination et les résultats des tests d'inhibition de la migration des lymphocytes sanguins (MIF) sont résumés dans le tableau suivant :

	PROTOCOLE DE VACCINATION	MIF test exprimé en % d'inhibition				
		J0	J30	J60	J90	J100
Singe n° 5	3 X 1 ml en sous cutané J0, J30, J60 1 ml en sous cutané J90	⊟	⊟	⊟	66 %	40 %
Singe n° 6	3 X 1ml en sous cutané J0, J30, J90 3 X 1 ml (rappels) en sous cutané J90, J93, J97	⊟	⊟	47 %	37 %	68 %
Singe n° 7	2 injections en intra-dermique de 0,1 ml à J0 , J30	⊟	9 %	77 %		
Singe n° 8	idem	⊟	11 %	15 %		

MIF test (exprimé en % d'inhibition de la migration des lymphocytes sanguins) chez 4 macaques cynomolgus après vaccination par voie sous-cutanée (N° 5 et 6) par voie intra-dermique (N° 7 et 8).

⊟ MIF test négatif

.../...



Courbes représentatives du MIF test (singes)

Commentaires :

Il ressort des tableaux et de la courbe, en dépit du trop petit nombre de sujets mis en expérience et des variances tenant aux animaux d'expérimentation :

- La réalité d'une immunité cellulaire dans la rage à rechercher particulièrement dans une maladie où le virus se propage par voie tissulaire (neuroprobasie).

- La relative lenteur d'installation d'une positivité du MIF test, d'où la nécessité de prévoir une vaccination préventive de longue date, préalablement aux risques de contamination.

- La très satisfaisante montée de l'immunité cellulaire dans la zone au dessus de 50 % pour la vaccination sous cutanée surtout après 3 rappels (singe n° 5 : 68 %).

- La divergence des résultats en protocole intradermique, où un sujet fournit le plus haut pourcentage (77 %) confirmant ainsi la valeur immunogène de cette voie.

Au terme de ce paragraphe, on peut conclure qu'il existe des divergences quant à la place de l'immunité cellulaire au cours de la vaccination antirabique.

2) Résultats des tests d'inhibition de migration leucocytaire dans le cadre de notre étude :

a) Ce test a été mis au point par le Service d'Immunologie Cellulaire (J. Clot) et est une adaptation du test décrit par Bendixen G. et Soborg M (10) et Dardenne M. (14). Dans notre étude, ce test a été réalisé à Marcy-l'Etoile dans les laboratoires de l'Institut Mérieux (Docteur Bonneau).

.../...

Le sang veineux des sujets vaccinés est prélevé sur héparine. La séparation des leucocytes et des hématies s'effectue par sédimentation sur Dextran à 5 %, pendant 2 heures. Les hématies résiduelles sont hémolysées par une solution de chlorure d'ammonium à 8,7 g/l. Le culot cellulaire est ensuite lavé deux fois en tampon phosphate, puis repris dans un milieu de Eagh 20, enfin il est numéré. Des aliquotes de la suspension cellulaire sont ensuite incubées avec ou sans antigène (vaccins rabiques Mérieux et Pasteur dilués au 1/5). Les cellules sont ensuite distribuées en tubes capillaires. La migration s'effectue à + 37° C dans une étuve à atmosphère enrichie en CO_2, pendant 16 heures.

Les surfaces de migration sont projetées et dessinées sur un microscope Reichert à chambre de projection. L'importance de la migration est déterminée par pesée de la surface. On compare les valeurs de migration obtenues à différents jours après vaccination en présence ou en absence d'antigène (Voir photos).

On détermine le pourcentage d'inhibition de la migration dans chacun des cas selon la formule :

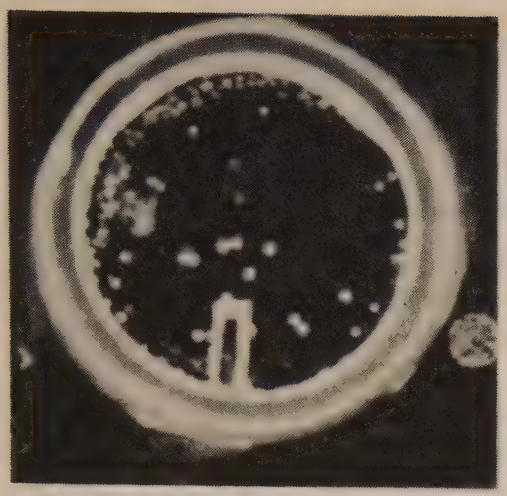
$$\% \text{ inhibition} : 100 \times \frac{\text{Poids migration Témoin - Poids migration Essai}}{\text{Poids migration Témoin}}$$

b) Commentaires des résultats :

Il semble difficile de tirer une conclusion formelle sur la réalité de l'immunité cellulaire dans la rage en se basant sur nos seuls résultats.

- En sachant que le test est positif si le pourcentage d'inhibition est supérieur ou égal à 30 %, on peut dire que pour les sujets B, C, E, F, G, et K l'immunité cellulaire n'apparait pas.

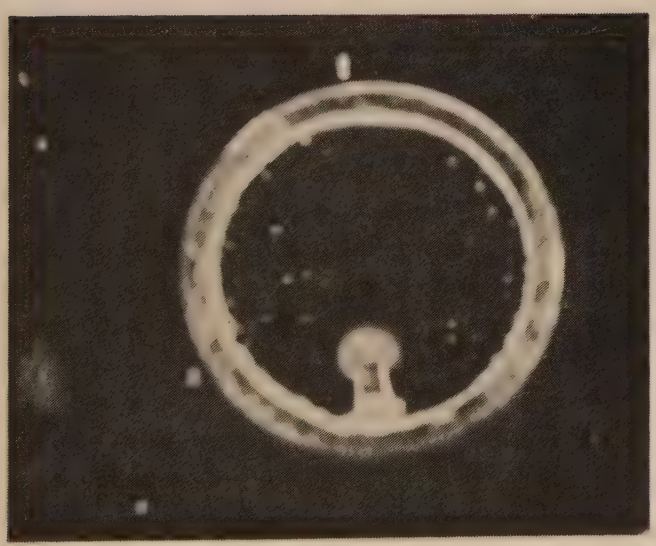
.../...



Témoin positif :
Inhibition de la migration des leucocytes

Témoin négatif :
Migration normale des leucocytes

PRINCIPE DU MIF TEST



Résultat positif :
Inhibition de la migration des leucocytes

SUJETS	J0		J30		J90	
	Ag Mérieux 1/5	Ag Pasteur 1/5	Ag Mérieux 1/5	Ag Pasteur 1/5	Ag Mérieux 1/5	Ag Pasteur 1/5
A			44 %		[-]	[-]
B			[-]		[-]	[-]
C	(26 %)		11 %		[-]	[-]
D	[-]		[-]	32 %		
E	[-]				[-]	[-]
F	(23 %)				15 %	11 %
G	(3 %)	[-]	[-]	[-]	25 %	[-]
H	[-]	[-]	[-]	[-]	30 %	[-]
I	[-]	[-]	38 %	[-]	11 %	[-]
K	(36 %)	[-]	[-]	[-]	9 %	16 %

RESULTATS DU MIF TEST

[-] pas d'inhibition

- A J30, on constate la positivité du MIF test chez les sujets A (MIF test = 44 %) et I (MIF test = 38 %) recevant le vaccin Mérieux et chez le sujet D (MIF test = 32 %) recevant le vaccin Pasteur.

- Au Jour 90, seul le sujet H (vaccin Pasteur) a un MIF test à la limite de la positivité et de plus uniquement envers l'antigène Mérieux.

On peut dire d'après ces résultats que :

. si l'immunité cellulaire semble exister dans la vaccination antirabique, elle s'installe lentement (3 sujets sur 10 ont un MIF test positif à J30),

. une nouvelle sollicitation des cellules immunocompétentes par un rappel est donc nécessaire à J90,

. un nouveau MIF test à J 100 aurait peut être montré une relance de l'immunité cellulaire.

CONCLUSION

En se basant sur les résultats de cette étude personnelle et des autres expérimentations, il est évident que

- sur le plan de l'immunité humorale, le vaccin cellulaire confère une immunité supérieure et d'apparition plus rapide que le vaccin tissulaire classique.

- sur le plan de l'immunité cellulaire, si on admet la réalité d'une immunité cellulaire dans la rage, elle s'installe lentement avec l'un ou l'autre des vaccins. La relance de l'immunité cellulaire lors de contamination supposée sera d'autant plus satisfaisante qu'il existe une immunité suffisante initiale.

Il est donc recommandé de prévoir une vaccination préventive de longue date, préalablement aux risques de contamination.

.../..

Nous pouvons nous permettre de recommander l'emploi du vaccin cellulaire pour le traitement des personnes exposées à la rage selon le schéma suivant :

- 1 injection de 1 ml à JO, J3, J7, 14,
- 1 rappel de 1 ml à J30 et J90.

L'emploi du sérum rabique hyperimmun ou mieux encore d'immunoglobuline rabique d'origine humaine sera vivement recommandé en cas de morsures graves.

En cas de contamination rabique chez les personnes vaccinées préventivement, 1 à 3 injections seront suffisantes selon l'importance et le siège de la morsure permettant ainsi une relance de l'immunité.

CONCLUSIONS

La rage vulpine n'a cessé d'augmenter en France depuis sa récente apparition : 1719 cas en 1975, 2279 en 1976. Mais en 8 ans, elle n'a entrainé aucun cas mortel chez l'homme. C'est pourquoi les populations concernées ont glissé peu à peu vers l'indifférence ou le laisser-aller :

- les éleveurs préférant l'assurance de leur cheptel à la vaccination,
- les propriétaires de chiens et de chats relachant leur vigilance.

Et pourtant, la rage est mortelle chez l'homme et des mesures de prophylaxie s'imposent :

- il faut d'abord diminuer la densité vulpine en assurant leur destruction, en controlant leur reproduction, en favorisant le retour de leurs superprédateurs et la protection de leurs prédateurs concurrents.
- Il faut ensuite vacciner les animaux domestiques car ils sont le maillon presque obligatoire de la contagion humaine : les chiens trop familiers, les chats trop vagabonds, et le bétail trop onéreux, pour être vaccinés à tout coup.

La Vaccination humaine a bien évolué depuis Pasteur. Le vaccin à base de moelle de lapin restait dangereux par le fort pourcentage de rage qu'il induisait chez les malades traités.

Les vaccins inactivés à base de tissu nerveux d'animaux adultes, les vaccins avianisés, les vaccins obtenus à partir de tissu nerveux d'animaux nouveau-nés ont représentés des améliorations successives mais comportent soit des risques encéphalitogènes, soit des risques allergiques. Les vaccins de cultures cellulaires ne contenant pas de substance d'origine cérébrale et sans effet secondaire ont bouleversé les données de la prophylaxie de la rage chez l'homme.

.../...

Au Centre antirabique de Dijon, nous avons voulu préciser la montée du taux des anticorps avec différents vaccins antirabiques chez l'homme après contamination.

- Avec le vaccin tissulaire actuel utilisé selon le protocole suivant : 7 injections consécutives par voie sous-cutanée de 2 ml, et 3 rappels par voie intradermique de 0,25 ml à J10, J14, et J30 : le taux des anticorps ne devient significatif qu'à partir de la 3e semaine du traitement.

- Avec le vaccin cellulaire utilisé selon le protocole suivant : 5 injections de 1 ml à JO, J3, J7, J14, J30 et un rappel de 1 ml à J90, le taux des anticorps est significatif dès le 14e jour de traitement.

Un mois après le début du traitement (J30), on peut dire qu'avec le vaccin cellulaire Imorab, on obtient une réponse immunitaire 2,7 fois supérieure avec 2 fois moins d'injections et 3 fois moins de vaccin injecté.

Cependant, en cas de morsures graves, il convient de faire précéder la vaccination d'une administration de sérum ou mieux de gamma-globulines spécifiques d'origine humaine.

En cas de vaccination tardive, mieux vaut avoir recours au vaccin tissulaire car il permet 7 injections dans les 7 premiers jours et cette sollication antigénique répétée diminue sans doute les risques.

La vaccination antirabique garde encore quelques inconnues, nous n'avons pu préciser clairement les mécanismes de protection de la rage après contamination et en particulier le rôle de l'immunité cellulaire.

Le Président de la Thèse :

Professeur F. DESTAING

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 18 Février 1977

Le Doyen,

J.B. BOUHEY

BIBLIOGRAPHIE

1- ABELSETH M.K.
Propagation of rabies virus in pig kidney cell culture
Canad. Vet. J. 1964, 5, 84-87

2- ABELSETH M.K.
An attenuated rabies vaccine for domestic animals produces in tissue cultures
Canad. Vet. J. 1964, 5, 279-286

3- ABELSETH M.K.
Further studies on the use of Era vaccine in domestic animals
Canad. Vet. J., 1967, 8, 221-227

4- ANDRAL L, MORELON P.
La rage animale en France
R.M.D. Vol 9, n° 5, Mai 1974

5- ANDRAL et JOUBERT
Med. et Maladies infectieuses, 1975, 5-3, 183-189

6- BAER G.M., CLEARY W.F.
A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies
Journ. Inf. Dis. 1972, 125, 520

7- BAHMANYAR M.
Résults on antibody profiles in man vaccinated with the HDCS vaccine with various schedules
Symposium on Rabies 9-11 December 1972, Lyon

8- BAHMANYAR M., FAYAZA, NOUR-SALEHI S., MOHAMMADI M., KOPROWSKI H.
Sucessful protection with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum
JAMA - Dec 13, 1976, Vol 236, n° 24

9- BARBIER A.
Les sources de la virulence rabique : histoire d'une epizootie de rage sur le renard et le blaireau dans la région dijonnaise.
Imp. Bernigaud et Privat - Dijon 1929

.../...

10- BENDIXEN G., SOBORG M.
Danish Med. Bull, 1969, 16, 1

11- CALDERON J.
Communication personnelle
Lyon/Mexico 1973

12- CONSTANTINE D.G.
Rabies transmission by non-bite route
Pub. Hlth. Rept. 1962, 77, 287-289

13- CONSTANTINE D.G.
Rabies transmission by air in bat caves
Nat. Com. Dis. Center. Pub. Hlt. Serv. 1967, 1617, 1-51

14- DARDENNE M..
Cours International de Transplantation,
Lyon 1971, p 375

15- DESTAING F.
La Rage - La conduite à tenir devant une personne mordue.
R.M.D. Vol 9, n° 5, 261-262, Mai 1974

16- DUREUX J.B., LAVILLAUREIX J.
Expertise clinique du vaccin rabique inactivé (souche Wistar Rabies PM/WI 38 -1503 - 3M)
Nancy. Strasbourg. Lyon 1973

17- DUREUX J.B., CANTON Ph.
Prévention de la Rage chez l'homme
Revue de Médecine n° 10-11, 705-720, 10-17 Mars 1975

18- FENJE P.
A Rabies vaccine from hamster kidney tissue cultures preparation and evaluation in animals
Canad. J. Microbiol. 1960, 6, 605-606

19- FERMI C.
Uber die Immunisierung gegen wutkrankheit
Z. Hyg. Infektionskr, 1908, 58, 233-276

.../...

20- FUENZALIDA E., PALACIOS R.
Un metodo mejorado en la preparacion de la vacuna antirrabica
Bol. Inst. bact. Chile. 1955, 8, 3-10

21- GALTIER V.
C.R. Acad. Sci. 1881, 93, 284

22- GAMET A.
La Rage
P.U.F. editeur, collection "Que sais je" 1973

24- GORET P.
Les infections virales transmissibles des animaux familiers de l'homme.
Le Point Vétérinaire, Vol III, n° 13, 43-48, novembre 1975

25- HEMPT A.
Zwanzigjahre ergebnisse des abgekurzten wutschutzimpfung verfahrens geim Menschen
Arch. ges. Virusforsch. 1943, 3, 111-117

26- HOGYES A.
La rage et son traitement prophylactique en Hongrie
Ann. Inst. Pasteur, 1889, 3, 449

27- HOTTLE G.A., PEERS J.M.
Studies on the removal of the encephalitogenic factor from rabies vaccine
J. Immunol 1954, 72, 236-242

28- Institut MERIEUX - Rapport d'expertise clinique sur le vaccin souche WISTAR RABIES PM/WI 38 1503 3M

29- KAPLAN M., KOPROWSKI H.
OMS - Labo Techni in rabies - WAO monograph n° 23, 1973, 40, 314

.../...

30- KAPLAN M., WIKTOR T., KOPROWSKI H.
Pathogenesis of rabies in immunodeficient mice
The Journal of Immunology - 114, 6, 1761-1763, June 1975

31- KAPLAN M.
Preliminary results on antibody profiles of human receiving concentrated. Inactivated Vaccine prepared in human diploid Cells
Symposium on Rabies 9-11 December 1972 Lyon (in press)

32- KARAKUJUMCAN M.K., PARIZ B.M., SOLOV'EV V.D.
Suckling Rat Brain Vaccine
Laboratory Techniques in Rabies. Third Edition
W.H.O. Geneva 1973, 213-215

33- KISSLING R.E.
Developpement du virus de la rage sur cultures de tissu non nerveux
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958, 98, 223

34- KUWERT E.
Communication personnelle. Lyon/essen RFA, 1973

35- LAVILLAUREIX J., EBER J.M., RAZAFITSALAMA D.
Modalités de vaccination antirabique. In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 157-162
Expansion scientifique, Paris 1974

36- MATHIOT F., GAMET A., REY M.
A propos d'un cas importé de rage chez un chien vacciné
In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 123-124. Expansion scientifique, paris 1974

37- NETTER R.
Les vaccins rabiques à usage humain. In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 143-148.
Expansion scientifique, Paris 1973

38- OLDSTONE M.B.A., DIXON F.J.
Virus antiviral complexes. In progress in Immunology, First International Congress of Immunology.
New York, London Academic Press, 1971, 763-777

39- OMS - Monographie n° 23
Lab. Tech. in rabies, 314-318

.../...

40- PASTEUR L.
Méthode pour prévenir la rage après la morsure
C.R. Acad. Sci. 1885, 101, 765-772

41- PEERS J.H.
Allergic encephalitis and its possible relationship to human diseases
Amer. J. Clin. Path. 1950, 30, 503-514

42- PETERMANN H.G., LANG R., BRANCHE R., SOULEBOT J.P.
Un nouveau vaccin antirabique préparé avec un virus fixe produit sur culture de cellules et inactivé
XVIII° Congr. Mond. Vet. Paris 1967 - Muray-Print. ed. Paris

43- PETERMANN H.G., LANG R., SOULEBOT J.P., BRANCHE R., MACKOWIAK C.
Vaccins antirabiques inactivés élaborés avec du virus produit sur culture de tissus
Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comparée, Lyon, 1969, 70, 383-391

44- PETERMANN H.G., SOULEBOT J.P., LANG R., BRANCHE R.
La vaccination antirabique des carnivores et des herbivores avec un vaccin inactivé produit sur culture de tissus
Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comparée, Lyon, 1971, 73, 123-140

45- PETERMANN H.G., LANG R., BRANCHE R., SOULEBOT J.P., MACKOWIACK C.
Realisation d'un nouveau vaccin rabique à partir de culture cellulaire
C.R. Acad. Sci. Paris, 1967, 265, 2143-2144

46- PICOT N.
A propos d'une campagne de vaccination antirabique préventive chez les professeurs et les étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Etude des résultats obtenus par le nouveau vaccin préparé sur des cellules diploïdes humaines, souche Wistar Rabies PM/WI 38 1503- 3M.
Thèse Doctorat en Médecine, Toulouse, 1975

47- PLOTKIN S.
Communication personnelle
Lyon/Philadelphie, 1973

.../...

48- POWELL H.M., CULBERTSON C.G.
Cultivation of fixed virus in embryonnated duck egg
Publ. Hlth Rep. 1956, 65, 400

49- PRECAUSTA P, et Col.
Vaccin antirabique inactivé à usage vétérinaire préparé à partir de culture cellulaire.
International Symposium on Rabies (II), Lyon 1972, -Symp. Series Immunobiol. Standard, Vol 21, 162-178 (Karger Basel 1974)

50- PRUSSIN G., KATABI G.
Dorsolumbar myelitis following antirabies vaccination with duck embryo vaccine
N.Y. Ann. Int. Med., 1964, 60, 114-116

51- Rec. Med. Vet., 1976, 152 (2), 117-119
Epidemiologie. La rage en France en 1975

52- Rec. Med. Vet., 1976, 152 (1), 57-58

53- REMLINGER P.
Sur la fréquence et la gravité des paralysies susceptibles d'apparaître au cours du traitement antirabique par la méthode d'Högyes
C.R. Soc. Biol. 1928, 98, 103-105

54- REY M., BOURGEADE A., DIO MAR I., SALAUN J.J., SOW A.
La Rage humaine - In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 74-85
Expansion scientifique, Paris 1974

55- ROHMER F., LAVILLAUREX J., ZENBLEIN J.P., JESEL M., DARTEVELLE D., DUREUX J.B., WEBER M., RIFFER B., CANTON P., ARBOGAST J.
Les complications neurologiques au cours des vaccinations antirabiques préventives ou thérapeutiques. A propos de 11 cas.
Revue Neurologique 1971, 124, 33-53

56- RUEGSEGGER J.M., SHARPLESS G.R., RIVER I.
Flury rabies vaccine for human use
Arch. int. Med. 1962, 110, 754

.../...

57- SEMPLE D.
The Preparation of a Safe and Efficient Antirabic Vaccine
Scien. Memoirs, New Series n° 44, Gov't Printing, Calcutta, India 1911

58- SOULEBOT J.P. et MACKOWIAK
Vaccination antirabique
Symbioses 1975, vol IIIn° 1

59- SOULEBOT J.P.
Résultats sérologiques de l'immunisation et de l'hyperimmunisation de l'homme avec un nouveau vaccin antirabique obtenu sur cultures de cellules diploïdes humaines Wi 38 - In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 149-155
Expansion scientifique, Paris 1974

60- STELLMANN C. et BERANGER E.
Epizootologie de la Rage en France de 1968 à 1972 selon un modèle biomathematique. Incidence sur les modalités de prophylaxie (vaccination des bovins).
Rev. Med. Vet. 1974, 125, 45-62

61- SVET-MOLDAVSKIJ G. Ja, ANDJAPARIDZE O.G., UNA NOV S.S.
An allergen free antirabies vaccine
Bull. Wld Hlth Org. 1965, 32, 47-58

62- Symposium International sur la Rage (II). Standardisation de la production et du contrôle des nouveaux vaccins.
Lyon 9-11 decembre 1972.
Symp. Series in Immunobiol. Standard, Vol 21 (Karger Basel 1974)

63- TREMOLIERES F., GIBERT C., LE BIGOT, VACHON F., VIC-DUPONT V.
Une observation de rage humaine. In "La Rage", ouvrage publié sous la direction de J.B. DUREUX, p 95-97
Expansion scientifique, Paris 1974

64- TRIAU R.
Les vaccins antirabiques.
Journées Médicales Franco-Iraniennes, Téhéran, 17-27, Nov 1973

.../...

65 - TURNER G.S.
Humoral et Cellular Immune Responses of Mice to Rabies and Smallpox Vaccines.
Nature New Biology 241, 90-92, Janvier 1973

66- VALLERY - RADOT R.
La vie de PASTEUR
p. 567

67- WIKTOR T.J., FERNANDES M.V., KOPROWSKI H.
Cultivation of rabies virus in human diploid Cell strain WI 38
J. Immunol. 1964, 93, 353-356

68- WIKTOR T.J., KOPROWSKI H.
Successful immunization of primates with rabies vaccine prepared in human diploid cell strain WI 38
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965, 118, 1069-1073

69- WIKTOR T.J., PLOTKIN S.A., GREZIA D.W.
Human cell culture rabies vaccine. Antibody response in man.
J. Amer. Med. Ass. 1973, 224, 1170-1171